

I. Zur Kenntnis der Pteridinrot-Reihe und ähnlicher Farbstoffe

II. Aliphatische Polyamine

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

PHILOSOPHISCHEN DOKTORWÜRDE

VORGELEGT DER

PHILOSOPHISCHEN FAKULTÄT II

DER

UNIVERSITÄT ZÜRICH

VON

BRUNO J. R. NICOLAUS

AUS MÜSTAIR (GRAUBÜNDEN)

BEGUTACHTET

VON HERRN PROF. DR. PAUL KARRER

BRUNNER & BODMER

ZÜRICH 1954



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507227_0090

I. Zur Kenntniss der Pteridinrot-Reihe und ähnlicher Farbstoffe

II. Aliphatische Polyamine

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

PHILOSOPHISCHEN DOKTORWÜRDE

VORGELEGT DER

PHILOSOPHISCHEN FAKULTÄT II

DER

UNIVERSITÄT ZÜRICH

VON

BRUNO J. R. NICOLAUS

AUS MÜSTAIR (GRAUBÜNDEN)

BEGUTACHTET

VON HERRN PROF. DR. PAUL KARRER

BRUNNER & BODMER

ZÜRICH 1954

Die vorliegende Arbeit wurde im Chemischen Institut der Universität Zürich ausgeführt.

Es sei mir auch an dieser Stelle gestattet, meinem hochverehrten Lehrer,

Herrn Prof. Dr. PAUL KARRER

auf dessen Anregung die vorliegende Arbeit unternommen wurde, meinen herzlichen Dank auszusprechen für die unermüdliche Unterstützung, die er mir jederzeit gewährte und für das grosse Interesse, das er meiner Arbeit stets entgegenbrachte.



Al mio migliore amico, mio padre

INHALTSÜBERSICHT

I. ZUR KENNNTNIS DER PTERIDINROT-REIHE UND ÄHNLICHER FARBSTOFFE

A. Allgemeiner Teil

1. Einleitung	7
2. Kondensationsbedingungen	9
3. Kondensationsmechanismus	11
4. Das Pterorhodin (Dioxypteridinrot)	12
5. Das Isopterorhodin und das Allopterorhodin	13
6. Das Methylpteridinrot, Pteridinrot, Dimethylpteridinrot	16
a) Herstellung und Abbau	
b) Hydrierung	
7. Das Neomethylpteridinrot und das Neomethylpteridinblau	21

B. Experimenteller Teil

Ueber die Konstitution des Methylpteridinrots

1. Ozonabbau	23
2. Katalytische Hydrierung	25
3. Reduktion mit Zink in Ameisensäure	26
4. Oxydation von Tetrahydromethylpteridinrot	26
5. Reduktion mit alkalischem Natriumhydrosulfit	27
6. Ueber die Lichtempfindlichkeit von Methylpteridinrot	27

Ueber die Konstitution des Pteridinrots

1. Herstellung	27
2. Katalytische Mikrohydrierung	28
3. Ozonisierung	28

Ueber das Neomethylpteridinrot und das Neomethylpteridinblau

1. Herstellung des Farbstoffgemisches	30
---------------------------------------	----

2. Trennung der roten und blauen Verbindung	30
3. Neomethylpteridinrot: a) Zusammensetzung	30
b) Katalytische Hydrierung	
c) Ozonabbau	
4. Neomethylpteridinblau:	32
a) Zusammensetzung	
b) Ozonabbau	

II. ALIPHATISCHE POLYAMINE

A. Allgemeiner Teil

1. Einleitung	34
2. Herstellung	34
3. Einige wichtige Polyamine	37

B. Experimenteller Teil

Reduktion einiger einfacher Peptide mit Lithiumaluminiumhydrid

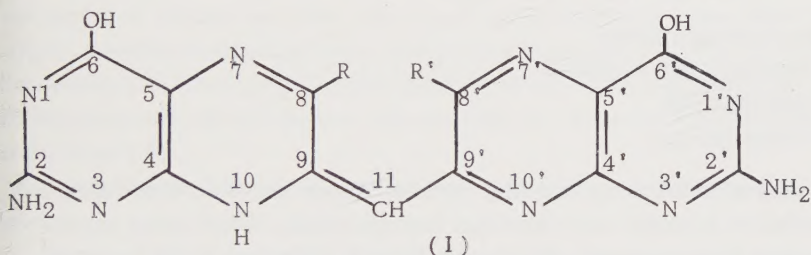
1. Einführung	40
2. Reduktion von Carbobenzoxy-glycyl-L-leucinmethylester	40
3. Reduktion von Carbobenzoxy-glycyl-L-leucinamid	42
4. Reduktion von Glycyl-L-leucinamid-hydrochlorid	43
5. Synthese von essigsaurem Diglycyl-glycin-äthylester	44
6. Reduktion von essigsaurem Diglycyl-glycin-äthylester	45
7. Reduktion von Carbobenzoxy-glykokoil-äthylester	46
Literaturverzeichnis	48
Lebenslauf	51

I. ZUR KENNTNIS DER PTERIDINROT-REIHE UND ÄHNLICHER FARBSTOFFE

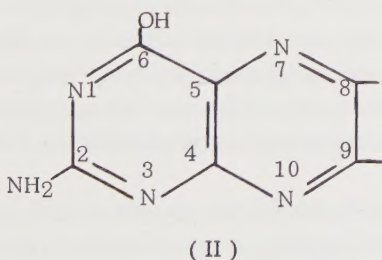
A. ALLGEMEINER TEIL

1. Einleitung

Unter Pteridinrot-ähnlichen Farbstoffen verstehen wir solche der allgemeinen Formel:



Sie bestehen aus zwei Pteridinkernen (II), welche durch eine CH-Brücke in 9-Stellung miteinander verkettet sind.



Beim Pteridinrot (III), dem Grundkörper dieser Reihe, sind die Substituenten R und R' Wasserstoffatome, bei den anderen bisher bekannten Vertretern können sie, ausser Wasserstoff, Methyl oder Hydroxyl sein.

Bei der oben vorgeschlagenen Bezifferung bleibt diejenige der Muttersubstanz Pteridin erhalten, was gegenüber einer fortlaufenden Numerierung der beiden Molekülhälften gewisse Vorteile aufweist.

In diese Farbstoffreihe lässt sich auch zwanglos das aus natürlichen Pterinen gewonnene Pigment Pterorhodin einordnen, dessen Konstitution PURRMANN und MITARBEITER durch Abbau und Synthese sicherstellten. Die vier folgenden, in ihrem Aufbau völlig geklärten Farbstoffe, vertreten diese Reihe:

(III) Pteridinrot	($R = R' = H$)
(IV) Methylpteridinrot	($R = CH_3$; $R' = H$)
(V) Dimethylpteridinrot	($R = R' = CH_3$)
(VI) Pterorhodin (Dioxypteridinrot)	($R = R' = OH$)

Vier weitere Farbstoffe, die mit den obigen grosse Verwandtschaft zeigen, deren Konstitution aber bisher nicht einwandfrei bestimmt werden konnte, werden später behandelt. Es sind das

- (VII) Neomethylpteridinrot
- (VIII) Neomethylpteridinblau
- (IX) Isopterorhodin
- (X) Allopterorhodin

Die Pteridinrot-ähnlichen Farbstoffe besitzen hellrote bis violettrote Farbe und sind fast unlöslich in Wasser oder unpolaren Lösungsmitteln. Dank ihrem amphoterem Charakter lösen sie sich dagegen gut in Säuren und Alkalien, in letzteren allerdings unter teilweiser Zersetzung.

Von naszierendem oder katalytisch angeregtem Wasserstoff werden sie in saurer Lösung zu farblosen Tetrahydroderivaten reduziert, aus welchen die tieffarbigsten Ausgangsstoffe bereits durch Luftsauerstoff zurückgebildet werden können. Sie besitzen keinen Schmelzpunkt, sondern verkohlen bei sehr hoher Temperatur. Ihre Lösungen in Mineralsäuren zeigen eine prächtige ziegelrote Farbe; ihre UV-Absorptionsspektren (meistens in konzentrierter Schwefelsäure aufgenommen) sind sehr charakteristisch und gestatten wertvolle Schlüsse bezüglich der Reinheit der Substanz zu ziehen.

Die Farbstoffe vermögen Wolle und Baumwolle zu färben. Aus 0,05 proz. salzsaurer Lösung ziehen sie auf den genannten beiden Fasern mit hellroter Farbe auf, die sich auf Wolle beim Nachchromieren in braungelb, auf Baumwolle beim Nachkupfern in rotbraun verwandelt. Wolle vermag das Bad zu erschöpfen (10). Um Einblick in die Konstitution dieser Farbstoffe zu gewinnen, wurden mit Erfolg die saure Perhydrol-Oxydation und der Ozon-Abbau herangezogen. Der Kalium-

permanganat-Abbau in schwach alkalischem oder neutralem Milieu baut die Verbindungen bis zu wasserlöslichen Produkten ab.

Es sei an dieser Stelle noch auf die erheblichen experimentellen Schwierigkeiten hingewiesen, die bei der Reinigung dieser Farbstoffe auftreten; nur unter besonderen Umständen und nach mehrmaligem Umlösen war es möglich kristalline Fraktionen zu fassen.

Die Elementaranalyse lieferte in der Regel zu tiefe Stickstoffwerte, die auf die besonders schwere Verbrennbarkeit der Pterine zu beruhen scheinen. Die Analysenmethoden waren in den letzten Jahren Gegenstand mehrerer Untersuchungen (28, 6, 10, 97).

2. Kondensationsbedingungen

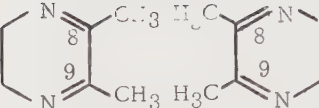
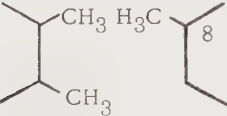
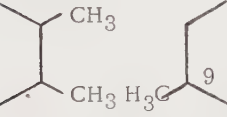
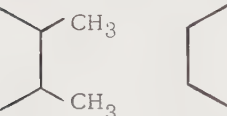
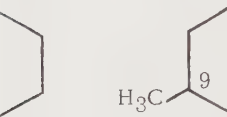
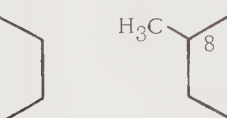
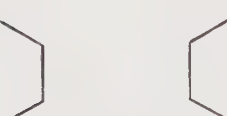
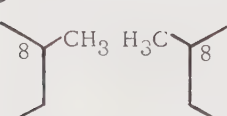
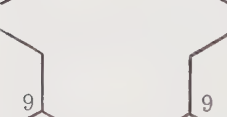
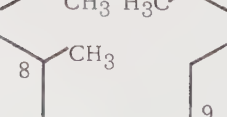
Die Bildung rot-violetter Umwandlungsprodukte bei der Einwirkung von Säuren auf die rohen Pterine bemerkte als erster F.G. HOPKINS im Jahre 1893 (1). Andere Forscher beschrieben auch tiefgefärbte Pigmente, (2, 3, 4, 5, 6) deren Entstehung mit einer Oxydation des rohen Pterinmoleküls eng verbunden ist. Als Oxydationsmittel diente jeweils Luftsauerstoff (5, 7), oder Wasserstoffsuperoxyd oder Chlor (8).

Die Natur der Vorstufe dieser Farbstoffe stand lange im Mittelpunkt des Interesses.

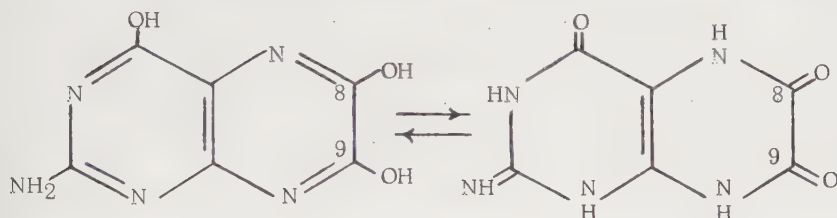
Wie P. KARRER und MITARBEITER (6, 10, 11, 12) zuerst eindeutig zeigten, entstehen solche Pteridinrot-ähnliche Farbstoffe durch dehydrierende Kondensation zweier Pterinmoleküle, wenn die eine Molekel eine in 9-Stellung vorhandene Methyl-Gruppe enthält und die andere Molekel in 9-Stellung nicht substituiert ist. Die folgende Tabelle, zusammengestellt anhand einer Versuchsreihe (12), zeigt bei welchen Kombinationen Farbstoffbildung eintritt und bei welchen nicht.

Ist die 9-Stellung in beiden Molekülen unsubstituiert, so genügt die Anwesenheit eines Moleküls, das unter oxydativen Bedingungen eine CH-Gruppe liefern kann (Essigsäure, Aceton, Acetaldehyd, etc.), um die Farbstoffbildung zu ermöglichen (9, 13).

P.B. RUSSELL et al. (13) erwähnten verschiedene Beispiele, welche die besondere Reaktionsfähigkeit der 9-Stellung im Pterinmolekül (Xanthopterin, Methylxanthopterin) hervorheben. Bei Gegenwart einer Hydroxylgruppe in 9-Stellung scheint die Entstehung einer CH-Brücke auch in 8-Stellung möglich zu sein. So wird Allopterorhodin (X) aus Isoxanthopterin (XX) und Methylisoxanthopterin (XXV) (13) gebildet (vgl. Abschnitt 5). Für die Pterine kommen tautomere For-

		Färbung nach Erhitzen während				
		5'	20'	40'	2h	20h
		gelbgrün	gelbgrün	gelbgrün	gelbgrün	gelborange
		orange	hellgelb	gelbrosa	gelbrosa	<u>rot</u>
		gelbgrün	gelbgrün	gelbgrün	gelbgrün	gelborange
		gelborange	gelbrot	rot	rot	<u>rote Fällung</u>
		hellorange	hellorange	orangerot	rot	<u>rot</u>
		hellgelb	grünlich grün	smaragd grün	smaragd grün	dunkelgrün
		hellgelb	hellgelb	hellgelb	gelb	gelborange
		farblos	farblos	farblos	farblos	farblos
		farblos	farblos	farblos	farblos	farblos
		rötlich	gelbrot	rot	rot	<u>rote Fällung</u>

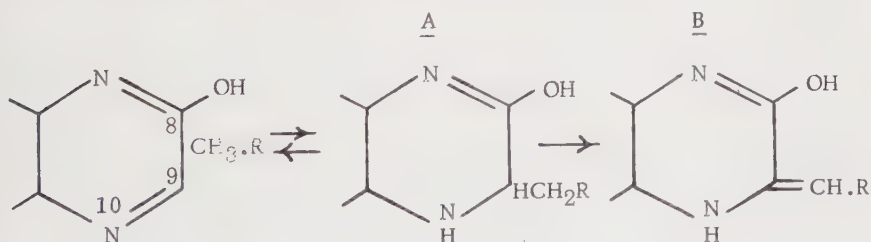
mulierungen in Betracht, wie es am Beispiel des Leucopterins näher erläutert sei:



3. Kondensationsmechanismus

Von amerikanischen und deutschen Autoren wurde 1949 am Beispiel des Pterorhodins (13) folgende Hypothese aufgestellt:
Die zu Farbstoffen führende Kondensation besteht:

1. in einer Anlagerung der aktiven Methylgruppe des einen Moleküls an die 9,10-Doppelbindung des anderen Moleküls zu dem aldolähnlichen Zwischenprodukt A,
2. in der darauffolgenden Dehydrierung der Seitenkette zu B



Bei der Farbstoffbildung aus in 9-Stellung unsubstituierten Molekülen (z.B. Pterorhodin aus Xanthopterin und Aceton) entsteht durch Oxydation des Zwischenproduktes A wahrscheinlich eine Carbonsäure ($R = \text{COOH}$ in B), die dann decarboxyliert wird und ein 9-Methylderivat ergibt (9-Methylxanthopterin) ($R = \text{H}$ in B).

Als Stütze für ihre Auffassung führten die obengenannten Forscher folgenden Versuch aus: Vermischt man äquimolekulare Mengen Xanthopterin und 9-Methyl-

xanthopterin in saurer Lösung bei Zimmertemperatur, so bemerkt man eine ziemlich rasche Aenderung des UV-Absorptionsspektrums, das nach einiger Zeit konstant wird. Dieses UV-Absorptionsspektrum ist demjenigen eines äquimolekularen Gemisches aus Xanthopterin und Dihydroxanthopterin sehr ähnlich. Dieser Versuch ist leicht zu deuten, wenn man annimmt, dass bei der Kondensation eine Verbindung vom Typus A entsteht, welche als ein Dihydroxanthopterinderivat aufgefasst werden kann.

4. Das Pterorhodin (Rhodopterin oder Lepidoporphyrin oder Dioxypteridinrot) (Formel VI)

F.G. HOPKINS fand im Jahre 1895, dass bei der Autoxydation der gelben Pigmente der Pieridenflügel in saurer Lösung ein purpurfarbenes Derivat entsteht, das er Lepidoporphyrin nannte. Nach 45-jähriger Pause nahm F.G. HOPKINS seine Untersuchungen über die Schmetterlingsfarbstoffe wieder auf und taufte sein ursprüngliches Lepidoporphyrin in Rhodopterin um. Deutsche Forscher wiederum änderten den Namen in Pterorhodin um, nachdem sie seine Nichtpterinnatur erkannt hatten.

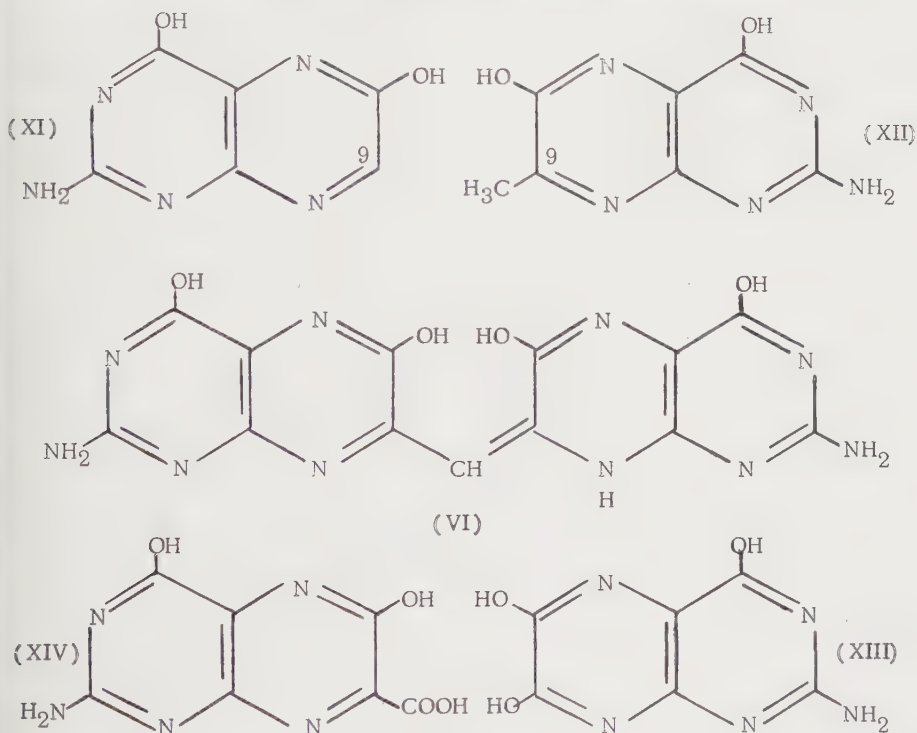
Die Verbindung ist unlöslich in Wasser, verdünnten Säuren und in den üblichen organischen Lösungsmitteln; in konzentrierter Schwefelsäure löst sie sich zu einer ziegelroten Lösung, die beim Verdünnen ein kristallisiertes Sulfat abscheidet (5). Verantwortlich für ihre Entstehung aus den rohen Pieridenflügelpigmenten ist die Kondensation zwischen Xanthopterin (XI) und seinem Begleiter 9-Methylxanthopterin (9) (XII). Ferner entsteht Pterorhodin in sauren Lösungen aus Xanthopterin in Gegenwart von Aceton oder Acetaldehyd und sogar bei seiner Acetylierung mit Essigsäureanhydrid, wenn für die Gegenwart eines geeigneten Oxydationsmittels gesorgt wird (13). Weiter kann Pterorhodin aus 9-Methylxanthopterin (XII), und 6-Oxy-2,4,5-triaminopyrimidin und Oxalessigester gebildet werden (13).

Später wurde gezeigt, dass Pterorhodin auch aus Erythropterin und Xanthopterin durch Luftydation entsteht (9), und dass auch Xanthopterin allein unter bestimmten Bedingungen (partielle saure Hydrolyse des Xanthopterins) zur Farbstoff-Bildung Anlass geben kann.

Pterorhodin ist instabil gegen Alkalien (Verfärbung); beim Behandeln mit Natriumamalgam (8) entsteht ein Leucoderivat, das in Form verschiedener Salze gefasst wurde. Aus den Mittelwerten zahlreicher Bestimmungen ergibt sich für das Pterorhodin die Summenformel $C_{13}H_{10}O_4N_{10}$ und für das Tetrahydroderivat

$C_{13}H_{14}O_4N_{10}$ (8).

Durch saure Perhydrol-oxidation konnten R. PURRMANN und MITARBEITER (8) als Spaltprodukte Leucopterin (XIII) und Xanthoptercarbonsäure (XIV) isolieren, wodurch die Konstitutionsformel (VI) wahrscheinlich gemacht wurde.

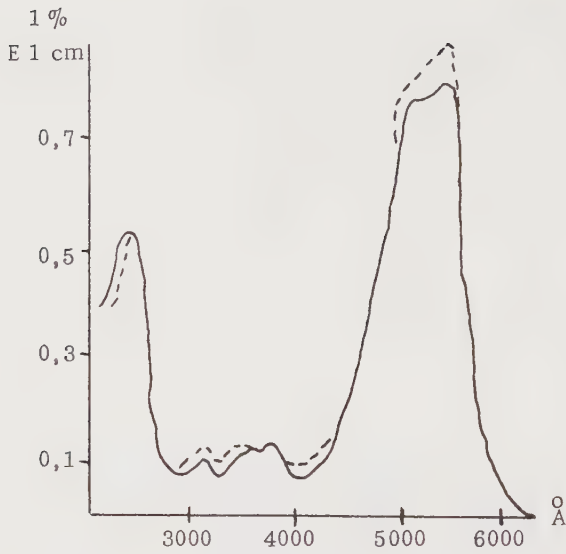


Die später erfolgte Synthese (13) aus Xanthopterin und 9-Methylxanthopterin bestätigte die erwogene Formel. Das UV-Absorptionsspektrum des Pterorhodins in konzentrierter Schwefelsäure ist in Figur I enthalten.

5. Das Isopterorhodin und das Allopterorhodin

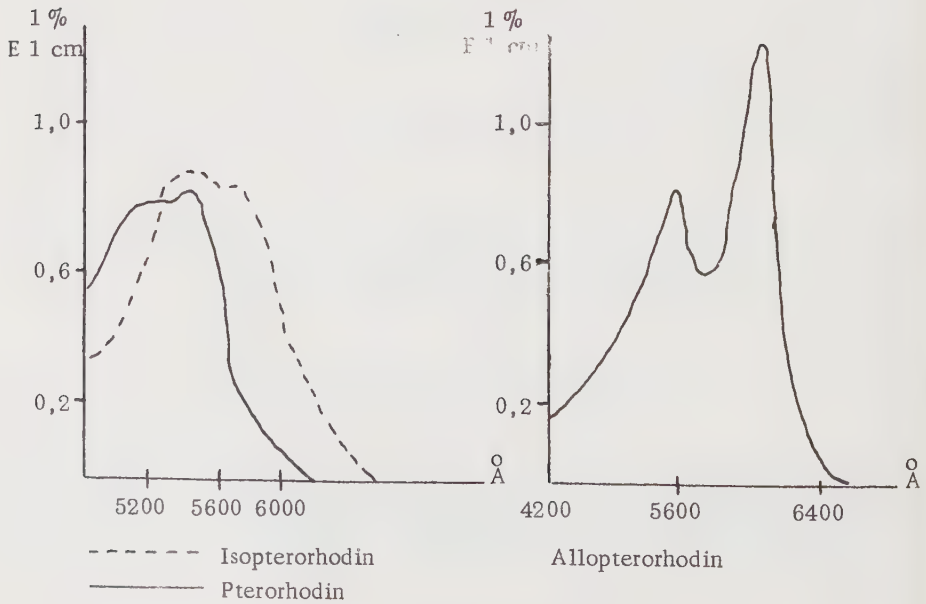
Diese zwei Pterorhodin-Isomeren wurden von P.B. RUSSELL und R. PURRMANN und MITARBEITERN hergestellt (13). Ihre Konstitution wurde jedoch durch Abbaureaktionen bisher nicht bestätigt. Isopterorhodin (IX) entsteht aus Isoxanthopterin

FIGUR I



Pterorhodin

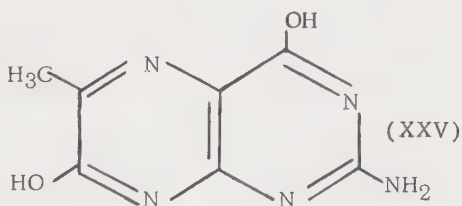
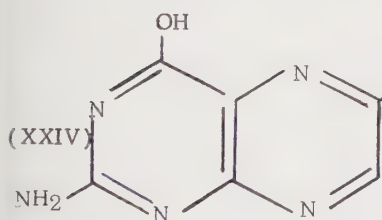
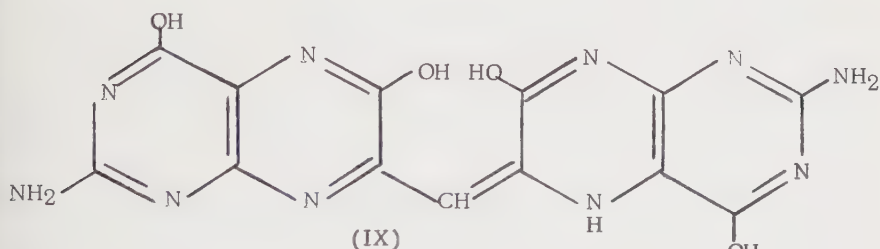
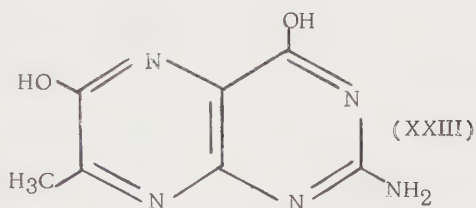
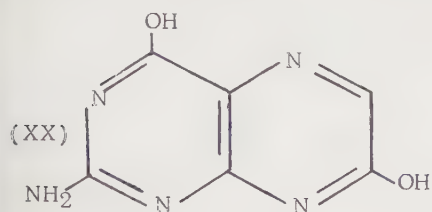
— synthetisch
 --- natürlich



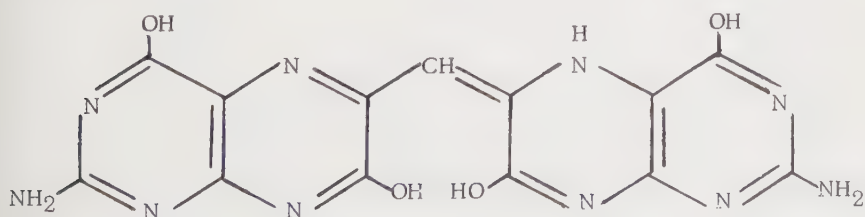
--- Isopterorhodin
 — Pterorhodin

Allopterorhodin

(XX) und 9-Methylxanthopterin (XXIII); oder aus Xanthopterin (XXIV) und 8-Methylisoxanthopterin (XXV):



Allopterorhodin (X) entsteht aus Isoxanthopterin (XX) und Methylisoxanthopterin (XXV):



Die Absorptionsspektren der Farbstoffe in konzentrierter Schwefelsäure sind in Figur I enthalten.

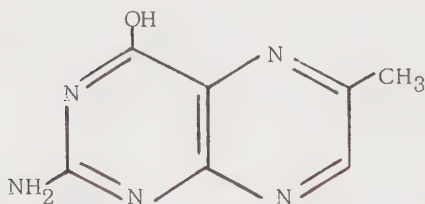
Diese zwei Pterorhodin-Isomeren besitzen prächtige rote Farbe und stehen den anderen Farbstoffen der Pteridinrotreihe in ihrem Verhalten sehr nahe.

6. Das Methylpteridinrot, Pteridinrot, Dimethylpteridinrot

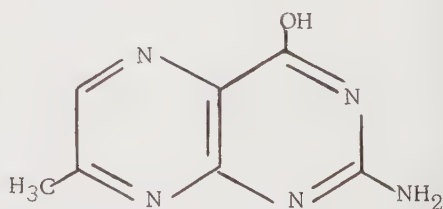
a) Herstellung und Abbau

Durch Erhitzen einer Mischung von 8-Methyl-2-amino-6-oxy-pteridin (XVII) und 9-Methyl-2-amino-6-oxy-pteridin (XVIII) in 20-proz. Schwefelsäure bei Gegenwart von Luftsauerstoff entsteht ein roter Farbstoff, das Methylpteridinrot. Methylpteridinrot (IV) besitzt die Bruttoformel $C_{14}H_{12}O_2N_{10}$ und ist daher offensichtlich durch dehydrierende Kondensation aus $(C_7H_7ON_5)$ und $(C_7H_7ON_5)$ entstanden (6, 10, 11, 12, 14, 15, 16).

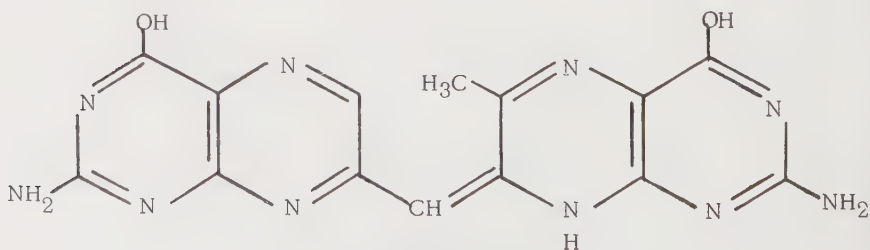
Für den Dehydrierungsvorgang dürfte in erster Linie der Luftsauerstoff verantwortlich sein; da Methylpteridinrot aber auch in Stickstoffatmosphäre langsam entsteht, wird möglicherweise auch die Schwefelsäure am Dehydrierungsvorgang beteiligt sein.



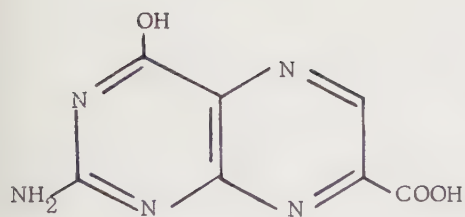
(XVII) 8-Methylpteridin



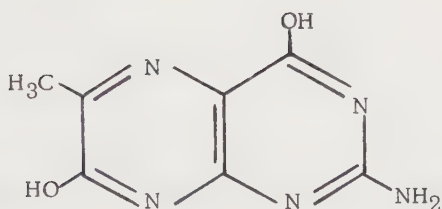
(XVIII) 9-Methylpteridin



(IV) Methylpteridinrot



(XIX) 9-Pteridincarbonsäure

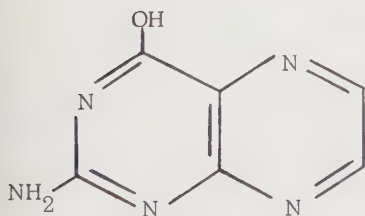


(XXV) Methylisoxanthopterin

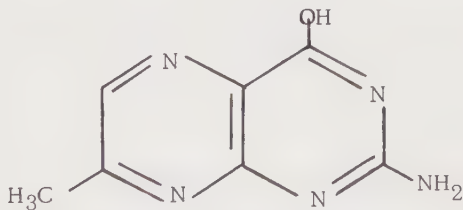
In die Konstitution des Methylpteridinrots konnte durch den Ozonabbau Einblick gewonnen werden.

Nach der Ozonisierung des Farbstoffes in Ameisensäure wurden 2-Amino-6-oxy-pteridin-9-carbonsäure (XIX) und Methylisoxanthopterin (XXV) isoliert. Daraus geht hervor, dass Methylpteridinrot die Struktur (IV) besitzt. Die Ausbeuten an Abbauprodukt sind gering, insbesondere diejenige an Methylisoxanthopterin, was auf die Empfindlichkeit des Xanthopterins und Derivate gegen Ozon zurückzuführen ist (14).

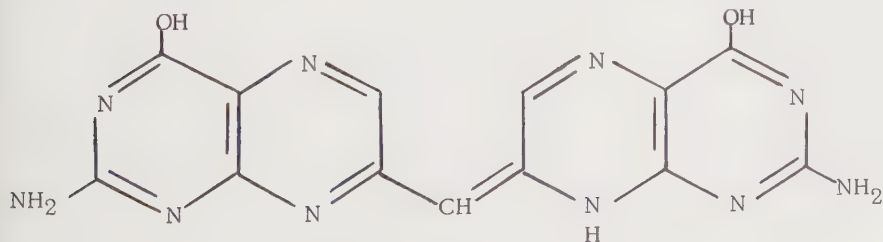
Unter den gleichen Bedingungen entsteht aus 2-Amino-6-oxy-pteridin (XXI) und 2-Amino-6-oxy-9-methyl-pteridin (XVIII) das Pteridinrot (III):



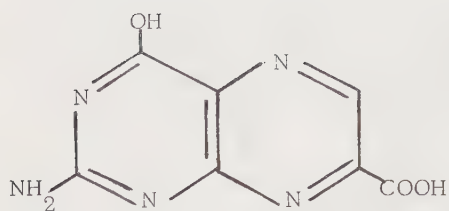
(XXI) Pteridin



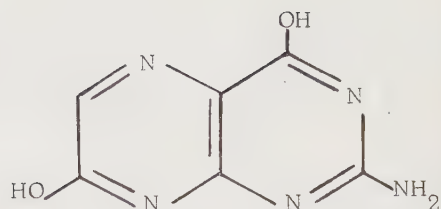
(XVIII) 9-Methylpteridin



(III) Pteridinrot



(XIX) Pteridin-9-carbonsäure

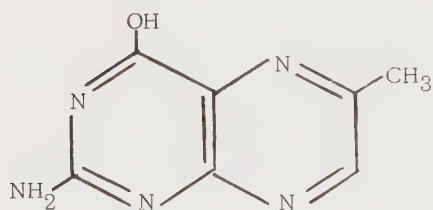


(XX) Isoxanthopterin

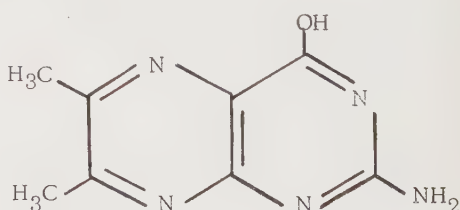
Beim Abbau des Pteridinrots mit Ozon konnten wir die 2-Amino-3-oxy-pteridin-9-carbonsäure (XIX) und Isoxanthopterin (XX) isolieren, wodurch die Formel (III) des Farbstoffes gesichert erscheint.

In analoger Weise gelingt es aus 8-Methyl-2-amino-6-oxy-pteridin (XVII) und 2-Amino-6-oxy-8,9-dimethyl pteridin (XXII) das Dimethylpteridinrot (V) darzustellen.

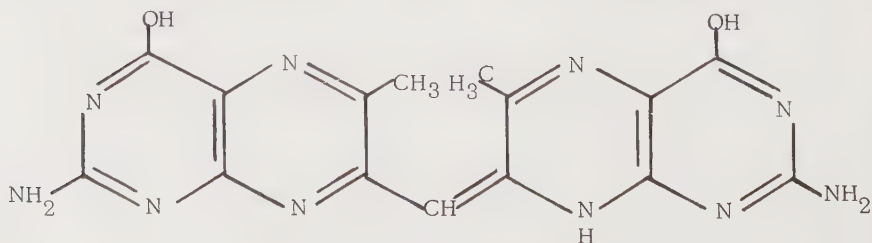
Durch Abbau mit Ozon entstanden aus Dimethylpteridinrot (V) 8-Methylisoxanthopterin (XXV) und 2-Amino-6-oxy-8-methyl-pteridin-9-carbonsäure (Zur Charakterisierung in die Dicarbonsäure (XXIV) verwandelt (16)).



(XVII) 8-Methylpteridin

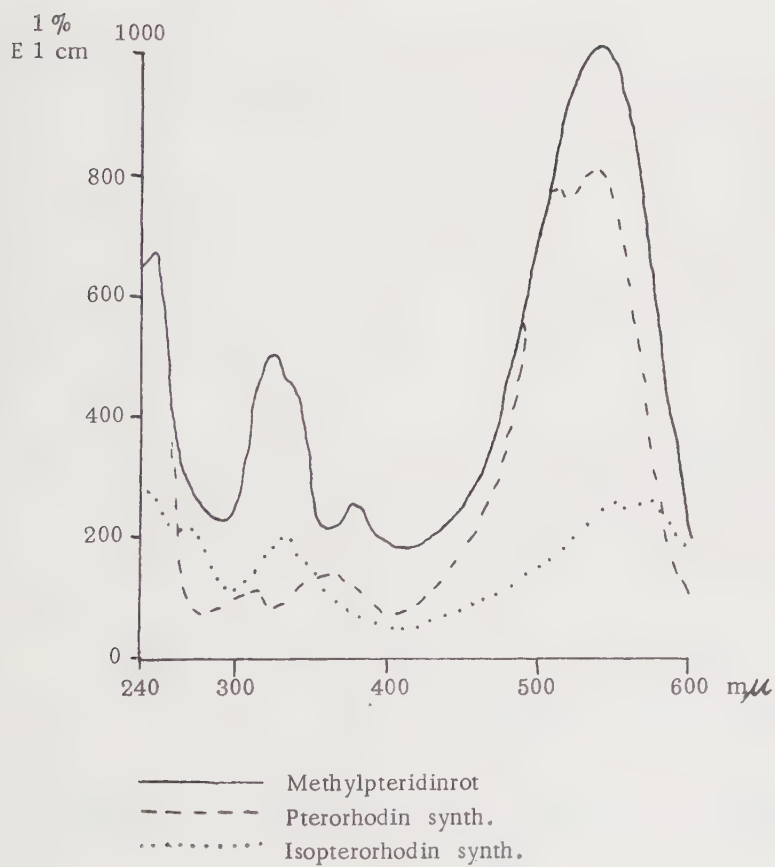


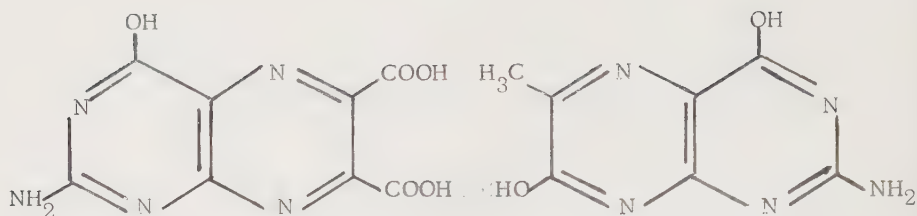
(XXII) Dimethylpteridin



(V) Dimethylpteridinrot

FIGUR II





(XXIV) Pteridindicarbonsäure

(XXV) Methylisoxanthopterin

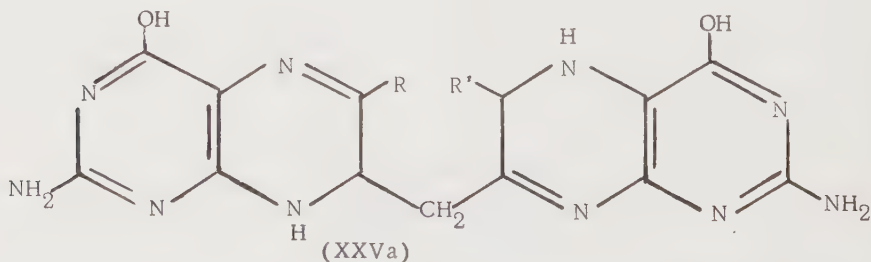
Der Spektrumtypus dieser Farbstoffe wird am Beispiel des Methylpteridinrots in Figur 2 erläutert; folgende Tabelle enthält die Absorptionsmaxima der verschiedenen Farbstoffe in konzentrierter Schwefelsäure:

Pteridinrot	Max.:	325,	379,	542
Methylpteridinrot		327,	379,	547
Dimethylpteridinrot		325,	380,	540
Neomethylpteridinrot		325,	380,	534
Neomethylpteridinblau		262,	390,	630

b) Hydrierung

Bei der katalytischen Hydrierung in Ameisensäure mit Platin und Wasserstoff nehmen die Pteridinrot-ähnlichen Farbstoffe 2 Mol H₂ auf. Dieselben Leucoprodukte werden bei der Reduktion mit Zink in Ameisensäure erhalten.

Für die Struktur dieser Leucoderivate wird Formel (XXVa) (oder eine ähnliche) vorgeschlagen:



Das Tetrahydromethylpteridinrot wurde in fast farblosen Blättchen erhalten, die sich an der Luft langsam, bei Gegenwart von Säuredämpfen rascher rot färben. Tetrahydromethylpteridinrot löst sich in heissem Wasser, in Säuren und Alka-

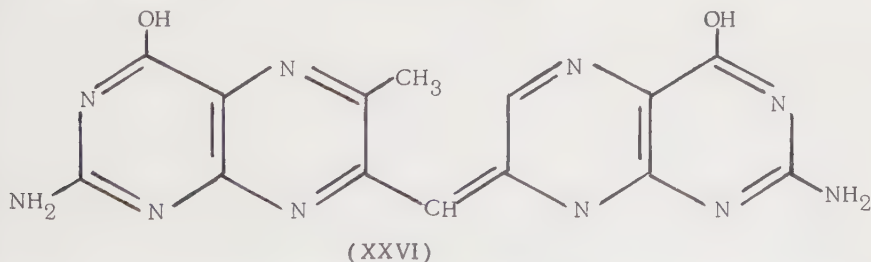
lien leicht, in Alkohol weniger, in Aether und anderen hydroxylfreien Lösungsmitteln ist es fast unlöslich. Es reduziert ammoniakalische Silbernitratlösung in der Wärme rasch; Kupfersulfat erzeugt in der wässrigen Lösung der Substanz eine dunkelbraune Fällung; beim Erhitzen des Tetrahydroderivates in saurer Lösung bei Gegenwart von Sauerstoff wird Methylpteridinrot zurückgebildet. Die Farbstoffe sind gegen alkalische Dithionitlösung beständig.

7. Das Neomethylpteridinrot und das Neomethylpteridinblau

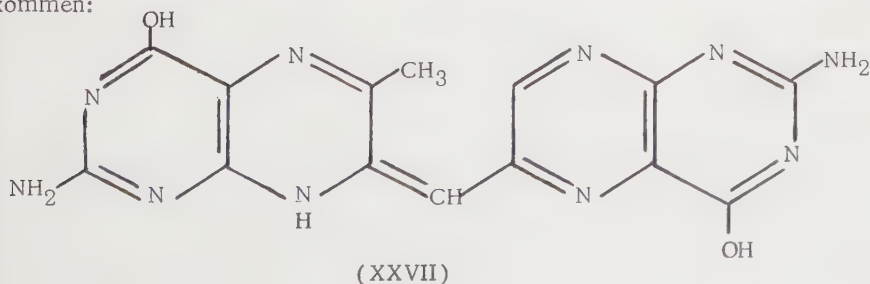
Diese zwei Pigmente entstehen nebeneinander bei der Kondensation zwischen 2-Amino-6-oxy-8,9-dimethyl-pteridin (XXII) und 2-Amino-6-oxy-pteridin (XXI).

Die Trennung der beiden Farbstoffe gelingt auf Grund ihrer verschiedenen Löslichkeit in verdünnter Salzsäure. Der eine löst sich in konzentrierter Schwefelsäure mit roter, der andere mit indigoblauer Farbe.

Es gelang bisher nicht die beiden Pigmente zu kristallisieren und rein darzustellen; über ihre Konstitution lässt sich daher vorläufig nichts Näheres sagen; die naheliegende Annahme, dass der rote Farbstoff eine Methylpteridinrot-ähnliche Struktur besitzt und der Formel XXVI entspricht, liess sich durch Abbau noch nicht beweisen.



Auch eine Struktur vom Isopterorhodin-typus könnte für die Verbindung in Frage kommen:



Die Farbstoff-Fractionen, die wir bisher in Händen hatten, besaßen zudem eine für diese Formel zu tiefen Stickstoffgehalt. Näheres über die beiden Pigmente ist im experimentellen Teil der vorliegenden Abhandlung enthalten.

B. EXPERIMENTELLER TEIL

Ueber die Konstitution des Methylpteridinrots

1. Ozonabbau

1,500 mg. reiner Farbstoff (IV) (14) wurden in ca. 35 cc. 100-proz. Ameisensäure (Merck) gelöst und in die Lösung ein 0.8-proz. Ozonstrom geleitet. Während der ganzen Reaktion blieb die Temperatur zwischen $7-10^{\circ}$ konstant. Wegen des ziemlich hohen Erstarrungspunktes der Ameisensäure (8°) konnte sie nicht tiefer gehalten werden. Als sich die Farbe der Lösung nach ca. $6\frac{1}{2}$ Stunden in eine schwach orange umgewandelt hatte, unterbrach man die Oxydation und dampfte das Lösungsmittel bei 14 mm und $15-20^{\circ}$ ab. Es hinterblieb ein gelb-oranges Oel, das teilweise erstarrte und allmählich rötlich wurde. Dieses Ozonid zeigte folgende Reaktionen:

- a) Mit Wasser erhitzt (schwach sauer wegen vorhandenen Ameisensäurespuren) wird es dunkelrot.
- b) Mit 2n Salzsäure erhitzt wird es allmählich dunkelrot, und es scheidet sich ein roter Stoff ab.
- c) Mit Zinkstaub in verdünnter Salzsäure reagiert es heftig und geht über eine rotviolette Stufe in eine braune über. Das Endreduktionsprodukt wird an der Luft wieder in die beständige violette Verbindung übergeführt.
- d) Mit einer Spur Perhydrol löst es sich in verdünnter Salzsäure mit hellgelber Farbe; die Farbe schlägt nach Zerstörung des Oxydationsmittels in Rot um. Durch weiteren Perhydrolzusatz wird sie wieder hellgelb.

Wir versetzten das Ozonid so schnell wie möglich mit 30 cc. Wasser, 5 cc. 2n Salzsäure und einigen Tropfen 2-proz. Perhydrol, rührten gut und erhitzten zum Sieden. Es bildete sich eine hellgelbe Lösung, die in der Hitze mit wenig Tierkohle behandelt wurde. Man filtrierte durch einen Heisswassertrichter und konnte nach dem Erkalten aus dem Filtrat 225 mg. einer hellgelben Verbindung abtrennen. Diese besass amphotere Eigenschaften. Sie scheidet sich aus 2n Natronlauge in der Kälte als gelbes Natriumsalz aus. Man machte von dieser Eigenschaft zur Reinigung der Verbindung Gebrauch und kristallisierte sie aus sehr wenig heis-

ser, 2n Natronlauge viermal um; hierauf wurde sie in ca. 30 cc. Wasser unter Zusatz von einigen Tropfen Lauge gelöst und die entstandene Lösung in der Siedehitze mit verdünnter Salzsäure angesäuert.

Nach dem Erkalten erhielt man eine orange-gelbe Verbindung, die mit viel heissem Wasser, Alkohol und Aether ausgewaschen und während zwei Stunden bei 130° und 10 mm. über Phosphorpentoxyd getrocknet wurde.

Das UV-Absorptionsspektrum in alkalischer Lösung sowie die grüne Fluoreszenz in sehr verdünnter alkalischer Lösung stimmten mit den Eigenschaften der Pteridin-9-carbonsäure (XIX) überein. Zur Reinigung löste man 35 mg. der Verbindung unter Zusatz von einem Tropfen 2n Natronlauge in 10 cc. Wasser auf, erwärmte auf ca. 70° und tropfte aus einer 0,01n Kaliumpermanganatlösung soviel hinzu, bis die Farbe des Oxydationsmittels bestehen blieb. Der Verbrauch an Permanganat betrug ca. 90 mg.. Wir erhitzen auf dem Wasserbad 15 Minuten weiter und filtrierten nach Zusatz von etwas Natriumdithionit vom Braunstein ab. Durch Ansäuern der gelben Lösung gewann man 30 mg. einer rein gelben Verbindung, die nach dem Auswaschen mit viel heissem Wasser, Alkohol und Aether bei 130-140° und 11 mm. getrocknet wurde. Diese Verbindung zeigte starke grüne Fluoreszenz bei pH 8; schwach grün bei pH 5; praktisch erloschen war sie in starken Mineralsäuren. Die Analyse ergab:

$C_7H_5O_3N_5$	Ber. C 40,58	H 2,43	N 33,82 %
(207,04)	Gef. C 40,54	H 3,03	N 33,51 %

Die UV-Absorptionsspektren, in 0,1n Natronlauge, sowie in 0,1n Salzsäure aufgenommen, stimmten mit den für 2-Amino-6-oxy pteridin-9-carbonsäure beschriebenen (11, 92) vollständig überein.

Gemessen in 0,1n NaOH	Max. 257-258 und 371-372 m μ
nach MOWAT et al. (92)	257-258 und 371-372 m μ

Aus den salzsauren Mutterlaugen, aus welchen man die Pteridin-9-carbonsäure durch Auskristallisieren isoliert hatte, konnte man durch Einengen im Vakuum bei 20° und 15 mm. und darauffolgendes Neutralisieren bis auf pH 5 eine braune Substanz (150 mg.) gewinnen, die in verdünnter Alkalilauge stark blaue Fluoreszenz zeigte. Sie konnte über ihr in 2n Natriumcarbonatlösung schwerlösliches Natriumsalz gereinigt werden. Man kristallisierte das Natriumsalz aus sehr wenig heisser 2n Natriumcarbonatlösung dreimal um, löste es in ca. 15 cc. heissem Wasser unter Zusatz einiger Tropfen Natronlauge auf und fällte in der Siedehitze mittels 2n Salzsäure eine hellgelbe Verbindung aus. Das optimale pH für die Fällung liegt bei ca. pH 5. Dieses hellgelbe Produkt wurde abfiltriert, sehr gut mit heissem Wasser, darauf mit Alkohol und Aether ausgewaschen und bei 125-130° und 13 mm. über Phosphorpentoxyd getrocknet. Die Verbindung zeigte himmel-

blaue Fluoreszenz bei pH 8, blauviolette Fluoreszenz bei pH 5. Praktisch erloschen war sie in starken Mineralsäuren. Die Analyse ergab:

$C_7H_7O_2N_5$	Ber. C 43,53	H 3,63 %
(193,05)	Gef. C 44,06	H 3,45 %

Sie stimmt auf Methylisoxanthopterin (XXV). Das UV-Absorptionsspektrum wurde in 0,1n Salzsäure und in 0,1n Natronlauge aufgenommen. Es erwies sich mit dem für Methylisoxanthopterin in der Literatur beschriebenen identisch:

Gemessen in 0,1n HCl	Max. 289 und 336 m μ
nach Literatur (93)	290 und 336 m μ

2. Katalytische Hydrierung

30,015 mg. bei 140° und 11 mm. getrocknetes, analysenreines Methylpteridinrot wurden in 5 cc. 85-proz. Ameisensäure mit Platin aus 35 mg. Platinoxyd bei 718 mm. und 19,5° hydriert. Es wurden 1,95 Mol Wasserstoff (4,27 cc.) absorbiert, 1 Mol (2,19 cc.) nach 46 Minuten, das zweite Mol (2,08 cc.) nach 350 Minuten. Am Schlusse der Hydrierung erschien die Lösung hell mit einem Stich ins Gelbe. Wenn die hydrierte Lösung mit Luft geschüttelt wurde, so färbte sie sich innert wenigen Minuten wieder rot.

424,0 mg. bei 145-150° und 13 mm. getrocknetes, analysenreines Methylpteridinrot wurden in 70 cc. 85-proz. Ameisensäure mit Platin aus 186 mg. Platinoxyd bei 720 mm. und 18,0° hydriert. Es wurden 1,85 Mol Wasserstoff aufgenommen; nachdem die Reaktion zum Stillstand gekommen war, trennte man das Platin ab und verdampfte das Lösungsmittel bei 18-20° und 17 mm. unter Durchleiten von Wasserstoff. Man eliminierte die letzten Ameisensäure-Spuren durch Trocknen in einem Vakuumexsikkator über Kaliumhydroxyd. Es hinterblieb eine hellbraune Substanz, die an der Luft langsam rot wurde. Man kristallisierte dieses Tetrahydroderivat unter Sauerstoff-Abschluss aus heissem Wasser unter Zugabe von im Vakuum frisch geglühter Tierkohle um. Aus der hellgelben Lösung schieden sich in der Kälte hellgelbe Blättchen aus. Ausbeute 215 mg., d.h. 50,1 % d.Th. Nach mehrmaligem Umkristallisieren war die Verbindung analysenrein. Man trocknete sie bei 50° und 0,002 mm. eine Stunde.

$C_{14}H_{16}O_2N_{10}H_2O$	Ber. C 44,92	H 4,80 %
(374,31)	Gef. C 44,34	H 5,06 %

Das Kristallwasser verdampft erst bei hoher Temperatur; man trocknete bei 85° und 0,002 mm. über Phosphorpentoxyd 3 Stunden und fand:

$C_{14}H_{16}O_2N_{10}$	Ber. C 47,19	H 4,49%
(356,31)	Gef. C 46,93	H 4,53%

Das Absorptionsspektrum der Leukoverbindung in konzentrierter Schwefelsäure lässt Absorptionsmaxima bei 278-280 und 334-336 $m\mu$ erkennen.

3. Reduktion mit Zink in Ameisensäure

176,2 mg. (0,0005 Mol) reines Methylpteridinrot wurden in einem mit Rückflusskühler und Rührer mit Quecksilberschluss und Einleitungsrohr versehenen Dreihalskolben in 20 cc. 85-proz. Ameisensäure aufgeschlämmt. Man sättigte mit Sauerstoff-freiem Stickstoff und gab in kleinen Portionen unter heftigem Rühren 98,1 mg. elektrolytisch frisch dargestelltes Zink hinzu (0,0015 Atome). Die Temperatur betrug 18-20°. Gegen Ende der Reaktion (nach ca. 2 1/2 Stunden) erhitze man eine halbe Stunde auf dem Wasserbad auf 75-80°. Die rote Farbe des Methylpteridinrots war jetzt verschwunden und eine helle Lösung entstanden.

Man dampfte das Lösungsmittel im Vakuum bei 20° und 10 mm. unter Durchleiten von Wasserstoff ab und behandelte den braunen Rückstand zwecks Lösung des Zinkformiats mit 30 cc. Wasser. Der ungelöste Teil wurde in sauerstofffreiem Wasser in der Hitze aufgelöst, die Lösung mit im Vakuum frisch geglühter Tierkohle behandelt und filtriert. Beim Erkalten schied die Lösung hellgelbe Blättchen des Tetrahydromethylpteridinrots aus; 85,6 mg. d.h. 48 % d.Th.. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Wasser trocknete man die Verbindung drei Stunden bei 80° und 0,002 mm. über Phosphorpentoxyd.

$C_{14}H_{16}O_2N_{10}$	Ber. C 47,19	H 4,49%
(356,31)	Gef. C 47,35	H 4,40%

Das UV-Absorptionsspektrum des Tetrahydroderivates in konzentrierter Schwefelsäure stimmte mit demjenigen des katalytisch reduzierten Produktes überein. Abs. Maxima bei 278-280 und 334-336 $m\mu$.

4. Oxydation von Tetrahydromethylpteridinrot

14 mg. Tetrahydromethylpteridinrot wurden in 4 cc. heisser 2n HCl aufgelöst, die Flüssigkeit zum Sieden erhitzt und hierauf zwei Tage stehen gelassen. Man trennte 9 mg. dunkelviolette Nadeln ab, die mit viel Wasser ausgekocht und wie üblich getrocknet, spektralanalytisch untersucht wurden. Das Spektrum stimmte mit demjenigen des Methylpteridinrots überein.

5. Reduktion mit alkalischem Natriumhydrosulfit

88,7 mg. analysenreines Methylpteridinrot wurden in 10 cc. 0,2n Natriumcarbonatlösung aufgeschlämmt und unter Durchleiten von Stickstoff und Erwärmen auf 85° mit 174 mg. Natriumhydrosulfit in kleinen Portionen versetzt. Man benutzte die gleiche Apparatur wie bei der Reduktion mit Zink in Ameisensäure. Das Verhältnis Farbstoff zu Reduktionsmittel betrug 0,00025 Mol zu 0,001 Mol. Nach sechsstündigem Erhitzen war die Farbe des Farbstoffes unverändert geblieben. Man filtrierte 80 mg. einer roten Verbindung ab die sich als unverändertes Ausgangsmaterial erwies.

6. Ueber die Lichtempfindlichkeit von Methylpteridinrot

Die rote Farbe des Methylpteridinrot-chromophores verblasst in alkalischer Lösung im Dunkeln sehr langsam (6); bestrahlt man hingegen eine parallel hergestellte Lösung mit UV-Licht so wird die Entfärbung innert wenigen Minuten vollzogen.

0,22 mg. Farbstoff wurden in 50 cc. 0,1n Natronlauge aufgelöst und in einem Quarzgefäß an der analytischen Quarzlampe bestrahlt. Nach kurzer Zeit war die Lösung farblos geworden. Man nahm das UV-Absorptionsspektrum auf:

Gefunden Max. 247-250 und 372 m μ

Saure Farbstofflösungen sind hingegen lichtbeständig.

Ueber die Konstitution des Pteridinrots

1. Herstellung

Es wurden 17,7 gr. 9-Methyl-2-Amino-6-ox-pteridin und 16,3 gr. 2-Amino-6-ox-pteridin in 1000 cc. 1n Salzsäure aufgelöst und auf dem Wasserbad unter Durchleiten von Sauerstoff (ca. 300 Blasen pro Minute) erhitzt. Die Lösung färbte sich bald dunkelrot und in kurzer Zeit setzte die Ausscheidung des Farbstoffes ein. Nach elf Stunden brach man die Reaktion ab und filtrierte in der Hitze. Wir erhielten 16,9 gr. roten Farbstoff was einer Ausbeute von ca. 50 % entspricht.

Das Rohprodukt wurde mehrmals mit viel heissem Wasser ausgewaschen und dann mit Salzsäure steigender Konzentration ausgezogen. Wir bekamen auf diese

Weise Fraktionen, die nach dem Auswaschen (bis zum negativen Test auf Cl') und Trocknen bei 150° und 10 mm. richtige Kohlenstoff- und Wasserstoff- jedoch zu tiefe Stickstoffwerte ergaben:

$C_{13}H_{10}O_2N_{10}$	Ber. C 46,14	H 3,38	N 41,39 %
(338,29)	Gef. C 46,31	H 3,18	N 37,87; 38,57; 38,98 %

Wir haben daher das vorgereinigte Pteridinrot in konzentrierter Schwefelsäure aufgelöst und durch Zugabe von kaltem Wasser fraktioniert ausgefällt. Man wiederholte die Reinigung einige Male und verwarf die Spitzenfraktionen.

Nach dem üblichen Auswaschen und Trocknen fand man:

$C_{13}H_{10}O_2N_{10}$	Ber. C 46,14	H 3,38	N 41,39 %
(338,29)	Gef. C 46,01	H 3,42	N 39,96 (DUMAS)
			40,52 % (KJELDAHL)

Der gleiche Erfolg wird durch fraktioniertes Umfällen des Farbstoffes aus Ameisensäure erzielt.

2. Katalytische Mikrohydrierung

33,829 mg. reines Pteridinrot wurden in 5 cc. 85-proz. Ameisensäure mit Platin aus 40 mg. Platinoxid bei 720 mm. und 17,0° hydriert. Es wurden 1,92 Mol Wasserstoff (4,96 cc.) absorbiert; 1 Mol (2,58 cc.) nach 61 Minuten, das zweite Mol (2,38 cc.) während 407 Minuten. Am Schlusse der Reaktion war die Lösung farblos. Wurde die hydrierte Lösung mit Luft geschüttelt, so erschien innerhalb weniger Minuten die rote Farbe des Farbstoffes wieder.

3. Ozonisierung

Man löste 1,8 gr. reines Pteridinrot in ca. 50 cc. 100-proz. Ameisensäure auf und leitete durch die dunkelrote Lösung einen 0,8-proz. Ozonstrom. Während der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch gut gekühlt (Eiswasser). Als sich die Farbe der Lösung nach ca. 8 1/2 Stunden in eine gelborange umgewandelt hatte, unterbrach man die Oxydation und dampfte das Lösungsmittel bei 10 mm. und 20° vorsichtig ab. Es hinterblieb ein oranges Oel, das teilweise erstarrte und allmählich rot wurde. Dieses Ozonid zeigte ähnliche Reaktionen wie das Ozonid des Methylpteridinrots. Wir zersetzten das Ozonid so rasch wie möglich mit 200 cc. Wasser und 10 cc. 2n Salzsäure in der Siedehitze, wobei sich eine rötliche Lösung bildete, erhitzen einige Minuten weiter, und filtrierten nach Zugabe von etwas

Tierkohle durch ein gehärtetes Filter ab. Das Filtrat war hellorange. Es wurde nach dem Abkühlen neutralisiert, wobei ein voluminöser Niederschlag ausfiel, welcher nach einigen Stunden abgetrennt wurde (826 mg.). Aus den Mutterlaugen liessen sich nach dem Einengen im Vakuum noch ca. 50 mg. des Abbauproduktes isolieren. Zur Reinigung lösten wir die Verbindung in 2n Natronlauge in der Hitze und trennten nach dem Erkalten einen hellen Niederschlag ab, der mehrmals aus 2n Natronlauge umkristallisiert wurde. Zum Schlusse haben wir die Verbindung in heissem Wasser unter Zusatz von einem Tropfen Natronlauge aufgelöst und die Flüssigkeit nach Tierkohle-Behandlung in der Hitze angesäuert. Beim Erkalten fiel eine hellgelbe Verbindung aus, die bei pH 8 eine sehr starke grüne Fluoreszenz zeigte. Nach reichlichem Auswaschen mit heissem Wasser und Trocknen fanden wir Analysenwerte, die mit jenen der 2-Amino-6-oxy-pteridin-9-carbonsäure übereinstimmten:

$C_7H_5O_3N_5$	Ber. C 40,58	H 2,43	N 33,82 %
(207,04)	Gef. C 40,69	H 2,74	N 33,59 %

Auch die UV-Absorptionsspektren in 0,1n Natronlauge sowie in 0,1n Salzsäure aufgenommen, stimmten mit den für die 2-Amino-6-oxy-pteridin-9-carbonsäure beschriebenen überein (11, 92):

Gemessen in 0,1n NaOH	Max. 257-258	und 371-372 m μ
nach MOWAT et al. (92)	257-258	371-372 m μ

Aus den alkalischen Mutterlaugen, aus denen man die Pteridin-9-carbonsäure durch Auskristallisieren isoliert hatte, konnten wir durch Neutralisieren bis auf pH 6-7 eine orange Substanz gewinnen, die starke Fluoreszenz zeigte: blau bei pH 8, blauviolett bei pH 5, erloschen war sie in konzentrierten Mineralsäuren und Alkalien. Man löste die Verbindung in sehr verdünnter Natronlauge in der Hitze auf und fällte sie nach Tierkohle-Behandlung mit Säuren wieder aus. Wir wiederholten die Reinigung mehrmals, wuschen zum Schlusse die Verbindung mit sehr viel heissem Wasser aus und trockneten sie zwei Stunden bei 146-150° und 10 mm. über Phosphorsäureanhydrid. Die Analyse stimmte auf Isoxanthopterin

(XX): $C_6H_5O_2N_5$	Ber. C 40,21	H 2,81	N 39,11 %
(179,14)	Gef. C 40,58	H 2,89	N 38,41 %

Gemessene Abs. Maxima:	288	und 342 m μ	in 0,1n HCl
nach ELION et al. (94)	288	und 342 m μ	in 0,1n HCl

Ueber das Neomethylpteridinrot und das Neomethylpteridinblau

1. Herstellung des Farbstoffgemisches (12, 15)

14,0 gr. 2-Amino-6-oxy-8,9-dimethyl-pteridin und 11,4 gr. 2-Amino-6-oxy-pteridin (molares Verhältnis 1 : 1) wurden in einem mit Rückflusskühler und Einleitungsrohr versehenen 2 Liter-Rundkolben in 1000 cc. 2n Salzsäure aufgelöst und die Mischung unter Einleiten von Sauerstoff (ca. 300 Blasen pro Minute) zum Sieden erhitzt. Die Lösung färbte sich bald rötlich und wurde in kurzer Zeit trüb. Nach 30 Stunden war die Reaktion beendet; man nutschte den ausgefallenen Niederschlag ab, wusch ihn mit sehr viel kochendem Wasser, dann mit Alkohol und Aether aus. Ausbeute 18,8 gr.. Das Produkt ist tief schwarz und löst sich in konzentrierter Schwefelsäure mit violetter Farbe.

2. Trennung der roten und der blauen Verbindung

Das Kondensationsprodukt extrahierte man mit 2n Salzsäure erschöpfend. Die eluierte Verbindung war hellrot und löste sich in konzentrierter Schwefelsäure mit prachtvoller, Methylpteridinrot-ähnlicher Farbe. Der Rückstand war ein schwarzes Pulver, seine Farbe in konzentrierter Schwefelsäure indigoblau. Wir erhielten ungefähr gleiche Mengen der roten und der blauen Verbindung.

3. Neomethylpteridinrot

a) Zusammensetzung

Man zog den Farbstoff mit Salzsäure steigender Konzentration aus und erhielt ihn aus 3n Salzsäure in Form kleiner dunkler Aggregate. Gut ausgebildete Kristalle bekamen wir niemals. Nach gründlichem Auskochen mit Wasser (bis zur Eliminierung der Cl') und Trocknen bei 130-140° und 20 mm fand man:

C 44,82, 46,77 H 3,89, 3,45 N 33,02, 33,24 %

Bei nochmaligem dreistündigem Trocknen bei 158-160° und 10 mm über Phosphorpentoxyd wurden gefunden:

C 47,76

H 3,51

N 35,67 (DUMAS); 34,04 (a)

35,05 (b); 34,27 (c); 33,71 (d);

- () Aufschluss nach KJELDAHL mit vorheriger HJ-Hydrolyse (Abänderung von FRIEDRICH H. Z. physiol. Ch. 216, 70 (1933))
- (b) Aufschluss mit HJ im Bombenofen 1 1/2 Stunde
- (c) Aufschluss mit HJ im Bombenofen 8 Stunden auf 300°
- (d) Aufschluss nach KJELDAHL

Das Absorptionsspektrum des Neomethylpteridinrots in konzentrierter Schwefelsäure zeigt von demjenigen des Methylpteridinrots nur in der Lage des längstwelligsten Maximums eine grössere Abweichung.

Neomethylpteridinrot	Max.	325	380	534 $m\mu$
Methylpteridinrot		327	379	547 $m\mu$

b) Katalytische Hydrierung

60,030 mg bei 150° und 10 mm getrockneter Farbstoff wurden in 8 cc. 85-proz. Ameisensäure mit Platin aus 55 mg Platinoxid bei 718 mm und 19,4° hydriert. Es wurden 1,89 Mol Wasserstoff (8,50 cc.) absorbiert; 1 Mol (4,35 cc.) in 61 Minuten, das zweite Mol (4,15 cc.) in 401 Minuten. Am Schlusse der Hydrierung war die Lösung hellbraun; die hydrierte Lösung mit Luft geschüttelt, nimmt innerhalb weniger Minuten rote Farbe an.

c) Ozonabbau

Man versuchte dreimal den Farbstoff mittels Ozon abzubauen; es gelang uns jedoch nicht einheitliche Produkte zu fassen.

Erster Versuch: 500 mg Farbstoff wurden in 40 cc. absoluter Ameisensäure (Merck) aufgeschlämmt und 6 Stunden ozonisiert. Aufarbeitung wie üblich. Durch Umfällen der Abbauprodukte aus Alkalien oder Säuren erhielt man immer uneinheitliche Stoffe, die man nicht identifizieren konnte.

Zweiter Versuch: 500 mg Farbstoff in absoluter Ameisensäure 11 Stunden ozonisiert. Beim längeren Einleiten sinkt die Ausbeute an wasserunlöslichen Produkten beträchtlich.

Dritter Versuch: 2.0 gr. Farbstoff 24 Stunden ozonisiert. Aufarbeitung wie üblich. Aus der aus neutraler Lösung ausfallenden Fraktion konnten wir einen Stoff isolieren, der merkwürdigerweise sehr wenig Sauerstoff enthält:

Gef. C 46,14	H 3,49	N 38,11 %
Ber. C 47,76	H 3,96	N 39,55 %

für $C_7H_7ON_5$ (177,17) Methylpteridin

Das Spektrum weist in alkalischer Lösung zwei Maxima und in saurem Gebiet

ein Maximum auf:

in 0,1n NaOH Max. 252 und 362 m μ

in 0,1n HCl 338-340 m μ

Es gelang nicht diese Verbindung zu acetylieren, oder aus ihr durch Oxydation eine Säure zu isolieren.

4. Neomethylpteridinblau

a) Zusammensetzung

Man zog den Farbstoff mit Salzsäure steigender Konzentration aus und erhielt ihn aus 4n Salzsäure als dunkelschwarzes Pulver mit metallischem Oberflächen-glanz. Auch bei mikroskopischer Betrachtung waren keine Kristalle sichtbar. Der Stoff löst sich in konzentrierter Schwefelsäure mit prächtiger indigoblauer Farbe, die beim Verdünnen rötlich wird, in verdünnten Alkalien, in Ammoniak und in verdünnter Salzsäure mit rötlicher Farbe. Das UV-Absorptionsspektrum in konzen-trierter Schwefelsäure weist drei Maxima auf:

Gemessen Max. 262 389-391 630 m μ

Die Analyse des bei 140-150° und 10 mm getrockneten Farbstoffes ergab:

Gef. C 44,38 H 3,36 N 30,26 %

Oxydationsmittel wie Perhydrol oder Permanganat zerstören den Farbstoff in sau-
rer wie alkalischer Lösung sofort.

b) Ozonabbau

1,3 gr. trockener Farbstoff wurden in 41 cc. 100-proz. Ameisensäure (Merck) aufgelöst und während 14 Stunden mit einem 0,8-proz. Ozonstrom ozonisiert. Man sorgte um gute Kühlung während der Reaktion. Die blaue Farbe wurde zuerst rot dann gelb; man unterbrach dann die Reaktion, dampfte das Lösungsmittel im Vakuum ab und kochte das abgeschiedene rötliche Oel mit 50 cc. schwach sau-rem Wasser. Man trennte vom Rückstand und wiederholte die gleiche Operation noch sechs Mal. Die sauren, rot-gelben Auszüge wurden vereinigt und in der Hitze mit Tierkohle behandelt. Den in Säuren unlöslichen Teil nahmen wir in verdünn-ter Soda-Lösung auf.

Der saure Auszug hinterliess über Nacht einen kleinen Rückstand (ca. 50 mg), der dreimal aus schwach saurer Lösung umgefällt wurde. Die jetzt hellere Verbin-dung fluoreszierte in schwach alkalischer oder saurer Lösung sehr schwach. Das UV-Absorptionsspektrum ergab:

in 0,1n NaOH Max. 270 und 440-442 m μ

Die Analyse lieferte:

Gef. C 40,70 H 4,43 %

Der saure Auszug wurde neutralisiert und eingengt. Man bekam ca. 350 mg braungelbe Verbindung mit prächtiger Fluoreszenz:

Fluoreszenz: pH 8 blau; pH 5 sehr tief blau

Absorptionsspektrum in 0,1n Natronlauge:

Maxima: 274 und 405-410 m μ

Die Verbindung liess sich nicht umkristallisieren und konnte nicht näher charakterisiert werden.

Aus dem alkalischen Auszug erhielt man beim Neutralisieren ca. 210 mg eines dunkelbraunen Stoffes mit blau-grüner Fluoreszenz in alkalischem Medium.

Spektrum in 0,1n NaOH Max. 240-242 und 370 m μ

Der Stoff liess sich nicht in analytisch reinem Zustand gewinnen. Es lässt sich somit keine Aussage über die Natur dieses blauen Pigmentes machen.

II. ALIPHATISCHE POLYAMINE

A. ALLGEMEINER TEIL

1. Einleitung

Während die einfachen Alkylendiamine der allgemeinen Formel $\text{H}_2\text{N}-\text{R}-\text{NH}_2$ eine in chemischer, wie auch in physiologischer Hinsicht gründlich durchgearbeitete Körperklasse darstellen, sind die aliphatischen Triamine $\text{H}_2\text{N}-\text{R}-\text{NH}-\text{R}'-\text{NH}_2$ und Tetramine $\text{H}_2\text{N}-\text{R}-\text{NH}-\text{R}'-\text{NH}-\text{R}''-\text{NH}_2$ wenig untersucht und nur durch vereinzelte Vertreter charakterisiert worden. Dasselbe gilt in noch höherem Masse für die analogen fünf und noch mehr Stickstoff-Atome enthaltenden Amine. In chemischer Beziehung zeigen Polyamine alkaloidähnliche Eigenschaften, sodass man sie mit FÖLDI (78) in gewisser Hinsicht als aliphatische Alkaloide bezeichnen könnte. In der Tat zeigen die höhermolekularen Polyamine, ähnlich den Alkaloiden, starke physiologische Wirkung, welche hauptsächlich auf das Gefässsystem und die Atmung ausgeübt werden. Infolge ihrer Neigung zur Komplexbildung verdienen sie reges Interesse in der Aufklärung stereochemischer Probleme (49).

2. Herstellung

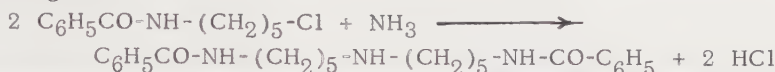
Der erste Forscher, der sich mit dieser Verbindungsklasse eingehend beschäftigte war A.W. v. HOFFMANN im Jahre 1860 (43,44,45,46,48,51). Als er die technische Synthese von Aethylendiamin aus Aethylenbromid und Ammoniak zu verbessern versuchte, stiess er zum ersten Mal auf Nebenprodukte, welche bei der fraktionierten Destillation mehrwertige Amine ergaben.

Nach der Abtrennung des Aethylendiamins isolierte er Piperazin, Diäthylentriamin (III) und schliesslich Triäthylentetramin (XXIV) als Bromhydrat. Zum Konstitutionsbeweis des letzteren liess er zwei Teile Aethylenchlorid und fünf Teile Aethylendiamindihydrat miteinander reagieren; das gesuchte Tetramin bekam er nach langwierigen Reinigungsprozessen in reiner Form.

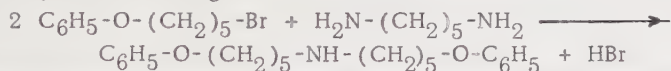
A.W. v. HOFFMANN erfand somit zwei Methoden um mehrwertige Amine

darzustellen.

Einer weiteren Darstellungsmöglichkeit begegnen wir in der Synthese von Dipentamethylen-triamin (XIX) nach J. v. BRAUN, welche von Z. FÖLDI verbessert wurde. Der letztere liess 2 Mol Chloramylbenzamid mit einem Mol Ammoniak reagieren:

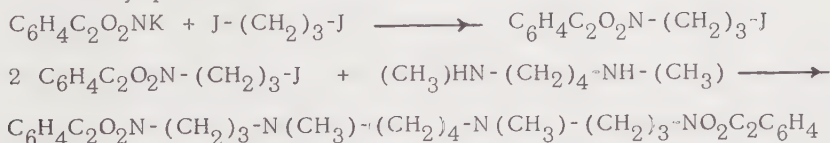


Durch hydrolytische Abspaltung der beiden Benzoylreste bekam er das Dipentamethylen-triamin. Als er statt Ammoniak zur Kondensation Pentamethylen-diamin verwendete, erhielt er in ganz analoger Weise das Dibenzoylderivat des Tripentamethylen-tetramins (XXXII). FÖLDI konnte dieselbe Base noch auf einem Weg gewinnen, der zuerst von DUDLEY bei seiner Spermin-Synthese beschritten wurde. Dabei liess er zwei Mol Bromamylphenyläther mit einem Mol Pentamethylen-diamin reagieren:



Die Phenyläthergruppen wurden mittels Bromwasserstoff durch Brom ersetzt. Diese Verbindung zeigt eine grosse Neigung, sich unter HBr-Abspaltung und Ringbildung in das entsprechende Piperidinderivat umzuwandeln. Um diesen Reaktionsverlauf zu verhindern wurden die Iminowasserstoffatome des Bromamylamins durch Benzolsulfogruppen ersetzt. Im so entstandenen Benzolsulfoderivat wurden die endständigen Br-Atome mittels Aminolyse durch Aminogruppen ersetzt und schliesslich nach saurer Hydrolyse der Benzolsulfogruppen das Tetramin gewonnen.

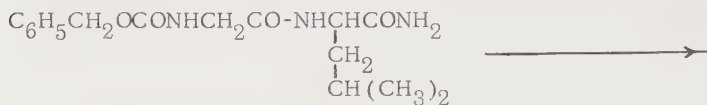
Eine weitere Methode zur Gewinnung mehrwertiger Amine beruht auf einer Anwendung der GABRIEL'schen Phthalimidsynthese. Auf diesem Weg stellten WREDE et al. das Dimethylspermin dar:



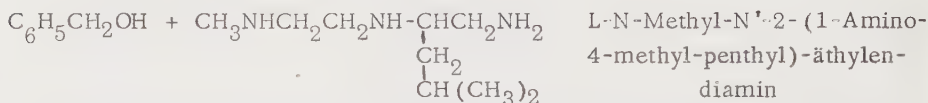
Aus diesem Stoff wird durch Abspaltung von Phthalsäure das freie Dimethylspermin dargestellt.

Eine moderne Methode zur Darstellung mehrwertiger Amine wendet die Lithium-aluminiumhydrid-reduktion einfacher Peptide an. Unterwirft man nach P. KARRER und MITARBEITER (91), die Carbobenzoxypeptide direkt der Reduktion mit LiAlH_4 , so erfahren sie gleichzeitig eine reduktive Spaltung zwischen dem Benzyl- und dem Kohlensäurerest, wobei letzterer zu einer Methylgruppe reduziert

wird, sodass N-Methylderivate der Polyamine entstehen. Dieser Weg kann daher allgemein zur Gewinnung von N-Monomethylaminen dienen:



Carbobenzoxglycyl-L-leucinamid



Die Methoden zur Darstellung aliphatischer Amine sind im Vergleich zu anderen Gruppen recht mannigfaltig. Zu den klassischen Methoden wie Abbau von Säureamiden nach HOFMANN oder von Säureaziden nach CURTIUS und dem Austausch von Halogen gegen Ammoniak oder Amine, sind andere, wie die Hydrierung von Nitrilen oder Oximen, Anlagerung von Aminen an aktivierten Doppelbindungen gekommen. Je nach dem Ziel kann man sich dieser Methoden auch zur Darstellung mehrwertiger Amine bedienen.

3. Einige wichtige Polyamine

Abkürzungen: g = gelblich; fl = flüssig; h = hell; Kp = Siedepunkt; F = Schmelzpunkt; Et = Ethyl;
vo = Viskoses Oel; H = Hydrochlorid; Ph = Phenyl.

Nr.	Summenformel	Strukturformel	Habitus	Literatur
I	$C_3H_{11}N_3$	$H_2N-CH_2-CH(NH_2)-CH_2-NH_2$	fl. Kp ₁₅ : 105-110°	36-40
II	$C_4H_{13}N_3$	$H_2N-CH_2-CH_2-CH(NH_2)-CH_2-NH_2$	H F: 209-210°	42
III	$C_4H_{13}N_3$	$H_2N-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-NH_2$	fl. Kp: 208°	43-50, 76
IV	$C_5H_{15}N_3$	$(H_2N-C_2H_4)_2-N(CH_3)$	H	49
V	$C_5H_{15}N_3$	$H_2N-(CH_2)_3-NH-(CH_2)_2-NH_2$	fl. Kp: unbekannt	82
VI	$C_6H_{15}N_3$	Triäthylentriamin (wahrscheinlich cyclisch)	fl. Kp: 216°	43, 49
VII	$C_6H_{17}N_3$	$H_2N-(CH_2)_3-NH-(CH_2)_3-NH_2$	fl. Kp ₁₄ : 115°	80
VIII	$C_7H_{19}N_3$	$H_2N-(CH_2)_4-NH-(CH_2)_3-NH_2$	fl. Kp ₁₄ : 130°	80
IX	$C_7H_{19}N_3$	$(CH_3)_2N-CH_2-CH(NH_2)-CH_2-N(CH_3)_2$	g.fl. Kp: 174°	41, 84
X	$C_8H_{19}N_3$	$C_2H_4-NH-C_2H_4-NH-C_2H_4-NH-C_2H_4$		46
XI	$C_8H_{21}N_3$	$(Et)NH-C_2H_4-N(Et)-C_2H_4-NH_2$	fl. Kp ₁₄ : 138°	49, 51
XII	$C_8H_{21}N_3$	$H_2N-(CH_2)_5-NH-(CH_2)_3-NH_2$	F: 17°; Kp ₁₄ : 148°	80
XIII	$C_8H_{21}N_3$	$H_2N-(CH_2)_4-NH-(CH_2)_4-NH_2$	h.fl. Kp ₁₂ : 105°	91
XIV	$C_8H_{21}N_3$	$H_2N-C_2H_4-NH-CH_2(CH_2-CH(CH_3)_2)-CH_2-NH_2$		

XV	$C_8H_{21}N_3$	$HN-((CH_2)_4-NH_2)_2$	88
XVI	$C_9H_{23}N_3$	$H_2N-(CH_2)_5-NH-(CH_2)_4-NH_2$	F: 40° Kp ₁₄ : 165° 80
XVII	$C_9H_{23}N_3$	$CH_3-NH-C_2H_4-NH-CH(CH_2-CH(CH_3)_2)-CH_2NH_2$	h.fl.Kp ₁₂ : 113° 91
XVIII	$C_{10}H_{25}N_3$	$(Et)NH-C_2H_4-N(Et)-C_2H_4-NH(Et)$	fl.Kp: ca. 240° 43, 51
XIX	$C_{10}H_{25}N_3$	$H_2N-(CH_2)_5-NH-(CH_2)_5-NH_2$	fl.Kp _{0,1} : 129° 78
XX	$C_{10}H_{25}N_3$	$H_2N-(CH_2)_5-NH-(CH_2)_5-NH_2$	F: 25° Kp ₁₄ : 172° 78, 80
XXI	$C_{11}H_{27}N_3$	$H_2N-CH(CH_2-N(Et)_2)_2$	fl.Kp ₁₀ : 110° 83
XXII	$C_{12}H_{27}N_3$	Triäthyl-triäthylentriamin (wahrscheinlich cyclisch)	43, 49, 51
XXIII	$C_5H_{16}N_4$	$C(CH_2-NH_2)_4$	g.v.O.Kp: 278° 63
XXIV	$C_6H_{18}N_4$	$H_2N-C_2H_4-NH-C_2H_4-NH-C_2H_4-NH_2$	fl.Kp: 266° 43, 44, 50, 51, 59
XXV	$C_6H_{18}N_4$	$N(C_2H_4-NH_2)_3$	fl.Kp: 263° 53-55
XXVI	$C_7H_{20}N_4$	$H_2N-C_2H_4-NH-C_3H_6-NH-C_2H_4-NH_2$	fl.Kp: 286° 61, 90
XXVII	$C_9H_{24}N_4$	$C(CH_2-NH-CH_3)_4$	h.fl.Kp: 235° 63
XXVIII	$C_9H_{24}N_4$	$N(C_3H_6-NH_2)_3$	54, 87
XXIX	$C_{10}H_{26}N_4$	$H_2N-C_3H_6-NH-C_4H_8-NH-C_3H_6-NH_2$	66, 75
XXX	$C_{10}H_{26}N_4$	$H_2N-C_2H_4-NH-C_6H_{12}-NH-C_2H_4-NH_2$	65
XXXI	$C_{14}H_{34}N_4$	$H_2N-C_2H_4-NH-C_{10}H_{20}-NH-C_2H_4-NH_2$	fl.Kp ₂₄ : 212° 64

XXXII	$C_{15}H_{36}N_4$	$H_2N-C_5H_{10}-NH-C_5H_{10}-NH-C_5H_{10}-NH_2$	H	79
XXXIII	$C_{20}H_{30}N_4$	$(Ph)-CH_2-NH-C_2H_4-NH-C_2H_4-NH-C_2H_4-NH-CH_2-(Ph)$		59, 86, 87
XXXIV	$C_{20}H_{46}N_4$	$(Et)_2-N-C_3H_6-NH-C_6H_{12}-NH-C_3H_6-N-(Et)_2$	fl.Kp ₀ , 5: 135°	85
XXXV	$C_{24}H_{54}N_4$	$(Et)_2-N-C_3H_6-NH-C_{10}H_{20}-NH-C_3H_6-N-(Et)_2$	fl.Kp ₁ , 5: 178°	85
XXXVI	$C_8H_{23}N_5$	$H_2N-C_2H_4-NH-C_2H_4-NH-C_2H_4-NH-C_2H_4-NH_2$	fl.Kp: 333°	65
XXXVII	$C_{10}H_{28}N_6$	$(H_2N-(CH_2)_2)_2-N-C_2H_4-N-((CH_2)_2-NH_2)_2$	h.fl.Kp ₀ , 06: 139°	89
XXXVIII	$C_{12}H_{32}N_6$	$H_2N-C_2H_4-NH-C_3H_6-NH-C_2H_4-NH-C_3H_6-NH-C_2H_4-NH_2$	fl.Kp ₃₅ : 274°	62
XXXIX	$C_{18}H_{44}N_6$	$H_2N-C_2H_4-NH-C_6H_{12}-NH-C_2H_4-NH-C_6H_{12}-NH-C_2H_4-NH_2$	fl.Kp: 316° F: 320	65
XL	$C_{26}H_{60}N_6$	$H_2N-C_2H_4-NH-C_{10}H_{20}-NH-C_2H_4-NH-C_{10}H_{20}-NH-C_2H_4-NH_2$		64
XLI	$C_5H_{20}N_8$	$C(CH_2-NH-NH_2)_4$	undestillierbar	63
XLII	$C_{13}H_{36}N_8$	$C(CH_2-NH-CH_2-CH_2-NH_2)_4$	g.vO.Kp ₁₈ : 270°	63
XLIII	$C_{17}H_{44}N_8$	$H_2N-C_2H_4-NH-C_3H_6-NH-C_2H_4-NH-C_3H_6-NH-C_2H_4-NH-C_3H_6-NH-C_2H_4-NH_2$	vO.Kp ₁₆ : 316°	61

B. EXPERIMENTELLER TEIL

Reduktion einiger einfacher Peptide mit Lithiumaluminiumhydrid

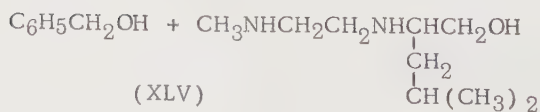
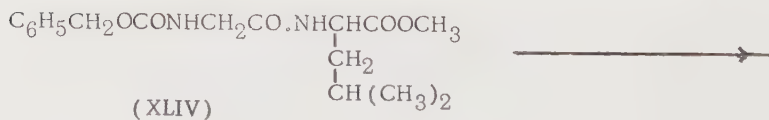
1. Einleitung

Im Anschluss an früheren Arbeiten über die Reduktion von Aminocarbonsäureestern zu Aminoalkoholen mittels Lithiumaluminiumhydrid, welche im Chemischen Institut der Universität durchgeführt wurden, haben wir einige einfache Peptide und Carbobenzoxypeptide derselben Reduktionsmethode unterworfen.

Hierbei wurden die Polypeptide erwartungsgemäss zu Polyaminen reduziert; die Carbobenzoxypeptide erfuhren gleichzeitig eine reduktive Spaltung zwischen dem Benzyl- und dem Kohlensäure-Rest, wobei letzterer zu einer Methylgruppe reduziert wurde, sodass N-Methylderivate der Polyamine oder Aminoalkohole entstanden. Dieser Weg kann daher allgemein zur Gewinnung von N-Monomethylaminen dienen.

Alle Reduktionen führten wir in Tetrahydrofuran bei Gegenwart eines Ueberschusses an Reduktionsmittel aus. Anschliessend werden die folgenden Reaktionen beschrieben.

2. Reduktion von Carbobenzoxy-glycyl-L-leucinmethylester (XLIV)



10,0 gr. trockener Carbobenzoxy-glycyl-L-leucinmethylester (94) wurden in 25 cc. absolutem Tetrahydrofuran aufgelöst. Diese Lösung wurde unter starkem Turbinieren und äusserer Kühlung zu einer Aufschlammung von 10,0 gr. fein gepulvertem Lithiumaluminiumhydrid in 30 cc. Tetrahydrofuran getropft. Hierauf erhitzte man das Reaktionsgemisch 14 Stdn. zum Sieden (Badtemperatur 76-80°), kühlte dann ab, fügte 250 cc. Aether hinzu und zersetzte das überschüssige LiAlH₄ vorsichtig mit wenig mehr als der eben nötigen Menge Wasser. Man trocknete nach erfolgter Filtration die Lösung über Magnesiumsulfat und verdampfte das Lösungsmittel. Es hinterblieben ca. 6,5 gr. Oel. Das Reduktionsprodukt wurde mit 3n Salzsäure bis zur sauren Reaktion versetzt und dreimal ausgeäthert. Die saure wässrige Phase machte man mit ca. 6n Natronlauge alkalisch und schüttelte sie einige Male mit Aether aus; die aetherische Lösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und der Aether verdampft. Der Rückstand bestand aus ca. 4,2 gr. eines gelblichen Oeles mit stark basischer Reaktion, welches im Hochvakuum fraktioniert wurde. Der Hauptanteil ging im Kugelrohr bei 0,001 mm. Druck und 70-75° Badtemperatur als farbloses Oel über. Das Reaktionsprodukt löst sich spielend in Wasser, Alkohol und Aether, ist mit Wasserdampf flüchtig und stark hygroskopisch. Es handelt sich um N-(β-N'-methylaminoäthyl)-L-leucinol (XLV).

C ₉ H ₂₂ H ₂ O	Ber. C 62,00	H 12,74	N 16,08	CH ₃ an N geb.
(174,2)				8,62 %
	Gef. C 62,22	H 12,60	N 15,75	CH ₃ an N geb.
				8,80 %

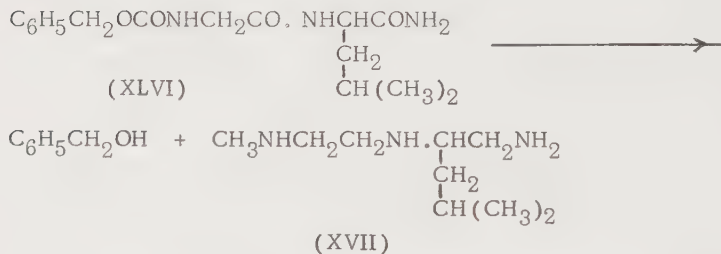
Der oben erwähnte Aetherauszug ergab ca. 1,7 gr. eines hellen Oeles, welches durch Destillation im Vakuum der Wasserstrahlpumpe gereinigt wurde.

Kp₁₂: 98-100°. Es handelte sich um Benzylalkohol.

C ₇ H ₈ O	Ber. C 77,75	H 7,44 %
(108,06)	Gef. C 77,85	H 7,40 %

Es wurde zur weiteren Charakterisierung in den kristallisierten Phenylcarbaminsäurebenzylester übergeführt.

3. Reduktion von Carbobenzoxy-glycyl-L-leucinamid (XLVI)



10,0 gr. trockenes Carbobenzoxy-glycyl-L-leucinamid (95, 96) wurden in 70 cc. absolutem Tetrahydrofuran gelöst und unter starkem Rühren und Kühlung vorsichtig zu einer Aufschlämmung von 7,0 gr. LiAlH_4 in 70 cc. Tetrahydrofuran getropft.

Man erhitzte alsdann während 10 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss am Rückfluss (Badtemperatur $70-80^\circ$), kühlte nachher ab, versetzte das Reaktionsgemisch mit 250 cc. Aether und zersetzte das überschüssige LiAlH_4 mit wenig mehr als der eben nötigen Menge Wasser. Man filtrierte, trocknete die Lösung über Magnesiumsulfat und verdampfte das Lösungsmittel. Das rohe Reduktionsprodukt wog 8,6 gr. Man löste es in 3n Salzsäure und ätherte dreimal aus. Hierauf wurde die saure wässrige Phase mit ca. 6n Natronlauge alkalisch gemacht und mit Aether einige Male ausgeschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und der Aether im Vakuum verdampft. Der Rückstand wog 3,6 gr. und war ein farbloses Oel mit stark basischer Reaktion und Amingeruch; es ist spielend löslich in Wasser, Alkohol und Aether und lässt sich aus den nicht zu verdünnten wässrigen Lösungen mit starker NaOH oder Natriumcarbonat aussalzen. Man fraktionierte das Reduktionsprodukt, das L-N-Methyl-N'-2-(1-amino-4-methyl-pentyl)-äthylendiamin (XVII) im Vakuum, wobei der Hauptanteil bei $70-80^\circ$ Badtemperatur und 0,001 mm Druck oder bei $110-115^\circ$ und 12 mm Druck als leicht bewegliches Oel überging.

$\text{C}_9\text{H}_{23}\text{N}_3$	Ber. C 62,36	H 13,27	N 24,25 %
(173,2)	Gef. C 62,49	H 13,50	N 23,92 %

Die Base wurde zur weiteren Charakterisierung in aetherischer Lösung in das Pikrat verwandelt und dieses aus Aethanol zweimal umkristallisiert, wobei sich lange, hellgelbe Nadeln vom F: $166-168^\circ$ ausschieden. Man trocknete bei $90-95^\circ$ Badtemperatur und 10 mm Druck über Phosphorsäureanhydrid:

$\text{C}_9\text{H}_{23}\text{N}_3$, 2 $\text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$	Ber. C 39,90	H 4,63	N 19,96 %
(631,5)	Gef. C 39,79	H 4,65	N 20,29 %

Das Pikrat wurde in 50-proz. Methanol gelöst und an einer Säule von "Amberlit I.R.A. 400" (beladen mit Cl⁻) in das Hydrochlorid verwandelt. Das in quantitativer Ausbeute erhaltene Hydrochlorid haben wir mit Aether überschichtet, durch wenig 33-proz. NaOH zersetzt, die aetherische Lösung über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel verdampft und die Base im Kugelrohr destilliert; sie ging unter 0,001 mm Druck bei 80⁰ über (Badtemperatur):

C ₉ H ₂₃ N ₃	Ber. C 62,36	H 13,27	N 24,25	CH ₃ (an N geb.)
(173,2)	N in NH ₂ (VAN SLYKE)	8,08 %		8,66 %
	Gef. C 62,61	H 12,96	N 24,03	CH ₃ (an N geb.)
	N in NH ₂ (VAN SLYKE)	7,64 %		9,6 %

Die oben erwähnte Aetherlösung, welche die Neutralteile der bei der Reaktion entstandenen Produkte enthielt, gab bei der Aufarbeitung Benzylalkohol (Ber. C 77,75 H 7,40 % Gef. C 77,65 H 7,38 %). Der Alkohol wurde ausserdem durch den kristallisierten Phenyl-carbaminsäure-benzylester charakterisiert.

4. Reduktion von Glycyl-L-leucinamid-hydrochlorid (XLVII)



8,0 gr. trockenes Glycyl-L-leucinamid-hydrochlorid (94) wurden in 50 cc. absolutem Tetrahydrofuran aufgeschlämmt und unter starkem Rühren und äusserer Kühlung mit 8,0 gr. feinpulverisiertem LiAlH₄ versetzt. Man erhitzte alsdann während acht Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss am Rückfluss (Badtemperatur 75-80⁰), versetzte nachher das Reaktionsgemisch in der Kälte mit 200 cc. Aether und zerstörte das überschüssige LiAlH₄ vorsichtig mit etwas mehr als der eben nötigen Menge Wasser. Der Niederschlag wurde abfiltriert, der Rückstand einige Male mit Aether ausgekocht und die vereinigten Auszüge mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels blieben 3,9 gr. eines basischen Oeles zurück. Dieses ist äusserst hygroskopisch und besitzt starken Amingeruch. Es wurde im Vakuum der Wasserstrahlpumpe im Kugelrohr destilliert, wobei der Hauptanteil bei 100-110⁰ Badtemperatur überging. Die Verbindung ist das L-N-2-(1-Amino-4methyl-pentyl)-äthylendiamin (XIV).

C ₈ H ₂₁ N ₃	Ber. C 60,30	H 13,31	N 26,38 %
(159,3)	Gef. C 60,15	H 13,33	N 25,94 %

Die Base wurde zur weiteren Charakterisierung in das Dipikrat verwandelt:

man löste sie in Aether und versetzte sie mit Pikrinsäure in Aether. Das Pikrat wurde aus wenig Aethanol zweimal umkristallisiert, wobei sich kleine Kristall- drusen abschieden, Smp.: 176-177°. Man trocknete bei 10 mm Druck und 90° über Phosphorpentoxyd.

$C_8H_{21}N_3$, 2 $C_6H_3N_3O_7$	Ber. C 38,86	H 4,42	N 20,40 %
(617,5)	Gef. C 38,97	H 4,38	N 20,27 %

Das Pikrat haben wir in 50-proz. Methanol gelöst, an einer Säule von "Amber- lit I.R.A. 400" (beladen mit Cl^-) in das Hydrochlorid verwandelt und aus letzte- rem die Base in üblicher Weise regeneriert. Sie ist leicht löslich in Wasser, Alko- hol und Aether, lässt sich aus den nicht zu verdünnten wässrigen Lösungen mit starkem Alkali aussalzen und ist sehr stark hygroskopisch.

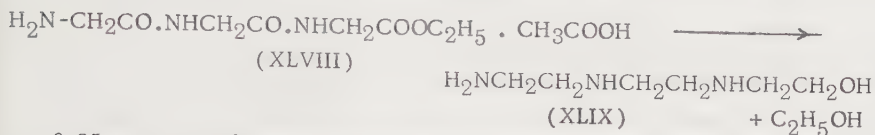
$C_8H_{21}N_3$	Ber. C 60,30	H 13,31	N 26,38	N in NH_2 (v. SLYKE)
				17,59
(159,2)	Gef. C 60,54	H 13,39	N 26,11	N in NH_2 (v. SLYKE)
				16,82 %

5. Synthese von essigsaurem Diglycyl-glycin-aethylester (XLVIII)

Der Carbobenzoxym-diglycyl-glycin-aethylester wurde nach der etwas abgeän- derten Vorschrift von FRUTON et al. (96) dargestellt. Dabei zogen wir vor, das Carbobenzoxym-glycyl-glycin mit Diazomethan in seinen Methylester zu überfüh- ren, anstatt es mit Aethanol und Salzsäure zu verestern. Dieser Weg weist den Vor- teil einer quantitativen Ausbeute und einer beträchtlichen Zeitersparnis auf. Man führte die Methylierung in Alkohol-Aether-Gemisch aus. Die Abspaltung des Carbobenzoxym-restes geschah nach der üblichen Methode von BERGMANN bei Gegenwart von Essigsäure mit Wasserstoff und Palladium als Katalysator. Der essig- saure Diglycyl-glycin-äthylester schmilzt bei 128-130°, worauf er wieder erstarrt um erst über 200° ein zweites Mal zu schmelzen. Er ist spielend löslich in Wasser, schwer löslich in Alkohol, unlöslich in unpolaren Lösungsmitteln. Man kristalli- sierte ihn aus 97-proz. Methanol unter Zusatz von Aether um. Die Verbindung wurde bei 10 mm und 60° während einer Stunde über P_2O_5 getrocknet.

$C_8H_{15}N_3O_4$, CH_3COOH	Ber. C 43,29	H 6,91	N 15,16 %
(277,17)	Gef. C 43,75	H 6,87	N 15,48 %
Ber. OC_2H_5	16,23	N in NH_2 (VAN SLYKE)	5,15 %
Gef. OC_2H_5	16,02	N in NH_2 (VAN SLYKE)	5,05 %

6. Reduktion von essigsauem Diglycyl-glycin-äthylester (XLVIII)



6,25 gr. reiner feinpulverisierter essigsaurer Diglycyl-glycin-äthylester wurden in 150 cc. Tetrahydrofuran aufgeschlämmt und unter starkem Rühren und äußerer Kühlung mit 10 gr. feingepulvertem LiAlH_4 in kleinen Portionen versetzt. Man erhitzte 30 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss am Rückfluss (Badtemperatur $75-77^\circ$), versetzte nach dem Erkalten das Reaktionsgemisch mit 250 cc. Äthanol und etwas Wasser, filtrierte den Niederschlag ab, kochte ihn mit je 100 cc. Alkohol dreimal aus und trocknete die vereinigten Auszüge über Magnesiumsulfat. Nach dem Verjagen des Lösungsmittels wurde das zurückgebliebene viskose Öl in Wasser gelöst und mit einer Lösung von Pikrinsäure bis zur deutlich sauren Reaktion versetzt. Nach einigem Stehen konnte man den kristallinen Niederschlag abtrennen und ihn aus 50-proz. Äthanol umkristallisieren. Ausbeute 7,9 gr. analysenreines Pikrat in kleinen zu Büscheln vereinigten Nadeln vom Smp.: $212-215^\circ$ (unter Zersetzung). Man trocknete das Salz zwei Stunden bei 10 mm und $65-70^\circ$ über P_2O_5 . Die Verbindung ist das Tripikrat des N-(β -Aminoäthyl)-N'-(β -oxyäthyl)-äthylendiamins (XIX).

$C_6H_{17}H_3O$, 3 $C_6H_3N_3O_7$ Ber. C 34,53 H 3,15 N 20,13 %
(834,3) N in NH_2 (VAN SLYKE) 1.76 %

N in NH_2 (VAN SLYKE) 1,76 %
 Gef. C 34,37 H 3,36 N 19,86 %
 N in NH_2 (VAN SLYKE) 1,73 %

N-(β -Aminoäthyl)-N'-(β -oxyäthyl)-aethylendiamin-trihydrochlorid

3 gr. des vorbeschriebenen Pikrates wurden mit 25 cc. 2n HCl zersetzt und die Lösung mit Aether erschöpfend extrahiert. Die wässrige Phase hinterliess beim Eindampfen im Vakuum (Badtemperatur 35-40°) ein farbloses Oel welches bald erstarrte und aus 97-proz. Methanol unter Aether-Zusatz umkristallisiert wurde. Kleine weisse Drusen, die sehr hygroskopisch sind; Ausbeute 860 mg der im Titel genannten Verbindung. Man trocknete sie bei 10 mm und 100° über P₂O₅.

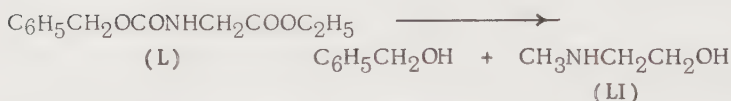
$C_6H_{17}N_3O, 3 HCl$	Ber. C 28,05	H 7,84	N 16,37	Cl 41,49 %
(256,66)	Gef. C 28,16	H 7,60	N 16,56	Cl 41,14 %

Tetra-p-nitrobenzoyl-derivat des N-(β -aminoäthyl)-N'-(β -oxyäthyl)-äthylen-
diamins

300 mg des vorbeschriebenen Trihydrochlorids wurden mit 3,3 gr. p-Nitrobenzoylchlorid in Pyridin schwach erwärmt und die Lösung 12 Stunden stehen gelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung bekam man 800 mg des Tetra-p-nitrobenzoyl-derivates, das sich aus Toluol-Eisessig, Aethylcellosolve und Butanol umkristallisieren liess. Es ist ein farbloses, mikrokristallines Pulver. Smp.: 190-192°. Es wurde bei 80° und 10 mm über P₂O₅ getrocknet.

C ₃₄ H ₂₉ N ₇ O ₁₃	Ber. C 54,89	H 3,94	N 13,20 %
(743,3)	Gef. C 54,71	H 3,92	N 12,98 %

7. Reduktion von Carbobenzoxy-glykokoll-äthylester (L)



23,7 gr. Carbobenzoxy-glykokoll-äthylester (L) wurden in 100 cc. Tetrahydrofuran aufgeschlämmt und unter starkem Turbinieren und äusserer Kühlung mit 13 gr. feinpulverisiertem LiAlH₄ in kleinen Portionen versetzt. Man erhitzte 21 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss am Rückfluss (Badtemperatur 76°) und verdünnte das Reaktionsgemisch nach dem Erkalten mit 250 cc. Aether. Hierauf zerstörte man das überschüssige Reduktionsmittel mit etwas mehr als der eben nötigen Menge Wasser, filtrierte den Niederschlag ab und extrahierte ihn mit je 100 cc. Aether dreimal. Die über Magnesiumsulfat getrockneten Auszüge hinterliessen 17 gr. basisches Oel (93 % d. Th.). Das Reduktionsprodukt wurde bis zur sauren Reaktion mit 3n Salzsäure versetzt und dreimal ausgeäthert (neutraler Anteil); die saure wässrige Phase machte man mit ca. 6n NaOH alkalisch und schüttelte sie einige Male mit Aether aus; die aetherische Lösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Rückstand ca. 6 gr. basisches Oel, welches durch Destillation im Vakuum gereinigt wurde.

Das N-Methyl-äthanolamin (LI) destillierte in der Kugelhöhre unter 10 mm Druck bei 60-70° Badtemperatur.

C ₃ H ₉ NO	Ber. C 47,93	H 12,00	N 18,64 %
(75,1)		CH ₃ an N geb.	19,97 %
	Gef. C 47,87	H 12,04	N 18,46 %
		CH ₃ an N geb.	19,82 %

Aus der Verbindung wurde das Pikrat hergestellt, das in seinen Eigenschaften mit N-Methyl-äthanolamin-pikrat übereinstimmte (Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt, Löslichkeit). Der bei der Reaktion erhaltene "neutrale Anteil" war Benzylalkohol (Ueberführung in den Phenylcarbaminsäurebenzylester, Bestimmung des Schmelz- und Mischschmelzpunktes).

LITERATURVERZEICHNIS

Für die Literaturzitate werden die üblichen Abkürzungen (Helvetica Chimica Acta oder Beilstein, Ergänzungsband) verwendet.

- 1) F.G. HOPKINS Phil.Trans.Roy.Soc. B 186, 661 (1893)
- 2) W. KOSCHARA Z. Physiol.Ch. 240, 127 (1936)
- 3) C. SCHÖPF, E. BECKER A. 507, 266 (1933)
- 4) C. SCHÖPF, E. BECKER A. 524, 49 (1936)
- 5) H. WIELAND, R. PURRMANN A. 544, 163 (1940)
- 6) P. KARRER, R. SCHWYZER Helv. 32, 423 (1949)
- 7) F.G. HOPKINS Proc.Roy.Soc. (London) B 130, 359 (1942)
- 8) R. PURRMANN, M. MAAS A. 556, 186 (1944)
- 9) R. TSCHESCHE, F. KORTE Ber. 85, 139 (1952)
- 10) P. KARRER, R. SCHWYZER Helv. 32, 1689 (1949)
- 11) P. KARRER, R. SCHWYZER Helv. 33, 39 (1950)
- 12) P. KARRER, R. SCHWYZER, B.J.R. NICOLAUS Helv. 33, 557 (1950)
- 13) P.B. RUSSELL, R. PURRMANN et al. Am.Soc. 71, 3412 (1949)
- 14) P. KARRER, B.J.R. NICOLAUS, R. SCHWYZER Helv. 33, 1233 (1950)
- 15) P. KARRER, B.J.R. NICOLAUS Helv. 34, 1029 (1951)
- 16) P. KARRER, H. FEIGL Helv. 34, 2155 (1951)
- 17) R. ABDERHALDEN Z.Vitamin-Hormon-Fermentforschung 1, 163 (1947)
- 18) L.J. BERRY, T.D. Spies Blood 1, 271 (1946)
- 19) A. SIEGWART Dissertation Zürich 1949
- 20) S.B. BINCKLEY et al. Science 100, 36 (1944)
- 21) J.J. PFIFFNER et al. Science 97, 404 (1943)
- 22) J.J. PFIFFNER et al. Science 102, 228 (1945)
- 23) B.L. HUTCHINGS et al. Science 99, 371 (1944)
- 24) E.R.L. STOKSTAD et al. J.Biol.Chem. 149, 573 (1943)
- 25) J.J. PFIFFNER et al. Am.Soc. 68, 1392 (1946)
- 26) R.B. ANGIER et al. Science 102, 227 (1945)
- 27) R.B. ANGIER et al. Science 103, 667 (1946)
- 28) J.J. PFIFFNER et al. Am.Soc. 69, 1476 (1947)
- 29) J.H. MOWAT et al. Trans.N.Y.Acad.Sci. 10, 70 (1948)

- 30) J.H. MOWAT et al. Am.Soc. 70, 1096 (1948)
- 31) H. WALLER et al. Am.Soc. 70, 19 (1948)
- 32) J.H. MOWAT et al. Am.Soc. 71, 2308 (1949)
- 33) J.H. MOWAT et al. Am.Soc. 70, 1099 (1948)
- 34) J.H. MOWAT et al. Am.Soc. 71, 2304 (1949)
- 35) J.H. MOWAT et al. Am.Soc. 71, 2310 (1949)
- 36) B. BRACKEBUSCH B. 6, 1290 (1873)
- 37) CURTIUS-HESS J.pr. (2), 62, 241 (1900)
- 38) F. MANN, J. POPE Pr.roy.Soc. (A), 107, 86
- 39) F. MANN, J. POPE C. 1295 I, 1175
- 40) F. MANN, J. POPE C.r. 178, 2086
- 41) H. DUDEN et al. B. 38, 2042 (1905)
- 42) H. WINDAUS et al. B. 54, 2751 (1921)
- 43) A.W.v. HOFFMANN J. 1861, 514
- 44) A.W.v. HOFFMANN B. 23, 3711 (1890)
- 45) A.W.v. HOFFMANN R.Soc.Proc. XI, 420, 407
- 46) A.W.v. HOFFMANN B. 3, 762 (1870)
- 47) A.W.v. HOFFMANN B. 4, 666 (1871)
- 48) A.W.v. HOFFMANN B. 23, 3297 (1890)
- 49) F. MANN J.Chem.Soc. 1934, 461
- 50) D. FARGHER J.Chem.Soc. 117, 1351 (1920)
- 51) A.W.v. HOFFMANN J. 1861, 518
- 52) A.W.v. HOFFMANN Proc.Roy.Soc. (1862), 11, 420
- 53) A. RISTENPART B. 29, 2531 (1896)
- 54) F. MANN, J. POPE Pr.Roy.Soc. (A) 109, 447
- 55) F. MANN, J. POPE C. 1926, I, 2450
- 56) E. JAGER KOTS Pr.Akad. Amsterdam 29, 62 (1926)
- 57) E. JAGER KOTS Z.anorg.Chemie 170, 351
- 58) H. ACKERMANN, G. SCHWARZENBACH Helv. 32, 1543 (1949)
- 59) J. van ALPHEN Rec.Trav.Chim. 55, 669 (1936)
- 60) J. van ALPHEN R. 55, 412 (1936)
- 61) J. van ALPHEN R. 55, 835 (1936)
- 62) J. van ALPHEN R. 56, 343 (1937)
- 63) J. van ALPHEN R. 57, 265 (1938)
- 64) J. van ALPHEN R. 58, 544 (1939)
- 65) J. van ALPHEN R. 59, 31 (1940)
- 66) J. van LEEUWENHOECK Phil.Trans.Roy.Soc. London 12, 1042 (1678)
- 67) M.C. ROSENHEIM J.Physiol. (1917), 51

- 68) H. DUDLEY, M.C. ROSENHEIM, Biochem. J. 18, 1263 (1924)
- 69) WREDE, D. NIK Z. Physiol.Ch. 131, 29,38 (1923)
- 70) WREDE Dtsch.Med.Wsch. (1925), 24
- 71) WREDE et al. Z. Physiol.Ch. 161, 66 (1926)
- 72) WREDE et al. Z. Physiolog.Ch. 163, 219 (1927)
- 73) H. DUDLEY, M.C. ROSENHEIM Biochem. Journal 19, 1032 (1925)
- 74) H. DUDLEY et al. Biochem.J. 20, 1082 (1926)
- 75) H. DUDLEY et al. Biochem.J. 21, 97 (1927)
- 76) D.H. PEACOCK Soc. 1936, 1518
- 77) D.H. PEACOCK et al. Soc. 1934, 1303
- 78) Z. FÖLDI B. 62, 1700 (1929)
- 79) J. von BRAUN B. 43, 2877 (1910)
- 80) J. von BRAUN et al. B. 70, 1230 (1937)
- 81) M. DANZIG, H.P. SCHULTZ Am.Soc. 74, 1836 (1952)
- 82) D.H. PEACOCK, Y.S. GWAN Soc. 1937, 1468
- 83) H. CERF DE MAURY Bull. Soc.Chim. (5), 4, 1451, 1460 (1937)
- 84) H. DUDEN et al. B. 38, 2036 (1905)
- 85) T.S. WORK Soc. 1940, 1315
- 86) F. MANN, J. POPE Soc. 1926, 482
- 87) F. MANN, J. POPE Soc. 1926, 489
- 88) H. DUDLEY, W. THORPE Biochem. J. 19, 849 (1925)
- 89) W. GAUSS et al. Helv. 35, 2359 (1952)
- 90) S. ROSENTHAL Dissertation 1935, Bern
- 91) P. KARRER, B.J.R. NICOLAUS Helv. 35, 1581 (1952)
- 92) J.H. MOWAT et al. Am.Soc. 70, 14 (1950)
- 93) H. ELION et al. Am.Soc. 69, 2553 (1947)
- 94) E.L. SMITH, N.B. SLONIM J.Biol.Chem. 176, 835 (1948)
- 95) M.A. STAHMANN et al. J.Biol.Chem. 164, 753 (1946)
- 96) J.S. FRUTON et al. J.Biol.Ch. 173, 467 (1948)
- 97) E.L. WITTLE et al. Am.Soc. 69, 1786 (1947)

LEBENS LAUF

Am 2. Juni 1928 wurde ich, Bruno J.R. Nicolaus, Sohn des Oscar Nicolaus und der Rosa geb. Bippert, als Bürger von Müstair (Graubünden) in Napoli (Italien) geboren.

Hier verbrachte ich meine Kindheit und durchlief das "Liceo Ginnasio Jacopo Sannazaro", wo ich im Sommer 1946 die Maturitätsprüfung humanistischer Richtung mit Auszeichnung bestand.

Während des zweiten Weltkrieges wurde mein Studium öfters unterbrochen; von 1943 bis 1945 studierte ich in Bergamo.

Im Oktober 1946 immatrikulierte ich mich an der Universität Zürich. Als Hauptfach wählte ich Chemie, als propädeutisches Fach Mathematik, als Nebenfächer Zoologie und Physik.

Die Prüfungen in diesen Fächern legte ich in Abteilungen ab.

Die Vorlesungen und Uebungen der Herren Professoren P. Karrer, E. Meyer, G. Schwarzenbach, M. Viscontini, K. Clusius, H. Schmid, R. Fueter, E. Hadorn, H. Steiner wurden von mir besucht.

Im Sommer 1949 begann ich unter der Leitung von Prof. Dr. P. Karrer meine Promotionsarbeit. Gleichzeitig war ich im W.S. 1950/51 Hilfsassistent des Organisch-Chemischen Praktikums; vom April 1951 bis August 1952 arbeitete ich als Assistent bei Herrn Prof. Dr. Paul Karrer.

Meinen militärischen Pflichten bin ich, nachdem ich 1946 in die Schweiz zurückgekehrt bin, nachgekommen.

